

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 23

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE
du
SYNDROME SPLÉNOMÉGALIQUE
AVEC ANÉMIE ET MYÉLÉMIE

SYNDROME de P.-E. WEIL et CLERC

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 28 Novembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raymond RAGANEAU

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né aux EGLISOTTES (Gironde) le 20 Mai 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

—
1925



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PATHOGENIQUE
DU SYNDROME SPLÉNOMÉGALIQUE
AVEC ANÉMIE ET MYÉLÉMIE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 23

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE
du
SYNDROME SPLÉNOMÉGALIQUE
AVEC ANÉMIE ET MYÉLÉMIE

SYNDROME de P.-E. WEIL et CLERC

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 28 Novembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR



Raymond RAGANEAU

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né aux EGLISOTTES (Gironde) le 20 Mai 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARJ
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinales	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie Interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	MARTIN (Etienne)
Pharmacologie	COURMONT (P.)
	PIC
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — — Chimie minérale	BARRAL
— — — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Puériculture et hygiène de la première enfance	MM. CHATIN
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	CORDIER (V.)	MAZEL
GARIN	DUROUX	ROUBIER	SANTY
SAVY	TRILLAT	FAVRE	DUNET
FROMENT	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)
THEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER (Joseph)
PIERY	ROCHAIX	LEULIER	NOEL
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PAVIOT, président ; GARIN, assesseur ;
SAVY et CORDIER, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Ils n'ont eu qu'un but dans leur existence, faite de sacrifices et d'inlassable dévouement : le bonheur de leurs enfants.

En leur dédiant ce modeste travail, je les assure de mon infinie et filiale reconnaissance, de mon profond attachement et de ma sincère affection. Je leur dois tout.

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAVIOT

*Professeur d'Anatomie pathologique,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUE

*Professeur de clinique médicale,
Officier de la Légion d'honneur.*

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. DECHAUME

*Ancien Interne des Hôpitaux,
Chef de clinique médicale à l'Hôtel-Dieu.*

Qui nous a éclairé de ses précieux conseils.

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX DE PARIS ET DE LYON

A MESSIEURS LES DOCTEURS
RAYMOND BERNARD, SAIDMANN
et WEISMANN-NETTER

CONTRIBUTION A L'ETUDE PATHOGÉNIQUE DU SYNDROME SPLÉNOMÉGALIQUE AVEC ANÉMIE ET MYÉLÉMIE

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion de voir évoluer, dans la Clinique de M. le Professeur Roque, une malade qui présentait une anémie d'un type un peu particulier. Cette observation clinique se rapprochait du syndrome splénomégalique, avec anémie et myélémie, isolé par Weil et Clerc, et qui paraît s'apparenter à la fois à l'anémie pernicieuse et à la leucémie myélogène.

Nous avons pu, à l'autopsie de cette malade, examiner les différents organes et compléter nos observations anatomo-cliniques par un examen histologique qui nous permet de discuter le rôle du néoplasme dans la pathogénie de ce syndrome.

Dans ce travail, nous rappellerons brièvement l'histoire de cet ensemble symptomatique, puis nous verrons les particularités hématologiques et anatomo-cliniques qui le constituent et qui permettent d'en faire le diagnostic.

Nous essaierons ensuite de le situer au milieu de

tous les syndromes anémiques et des affections des organes hématopoïétiques.

Nous verrons enfin quelle est la place que peut occuper le néoplasme dans l'étiologie et la pathogénie de ce syndrome.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Avant même que l'hématologie ait pu, par des techniques suffisamment précises nous permettre de différencier d'une manière schématique les affections du sang et des organes hématopoïétiques, les auteurs s'étaient bien rendu compte de la diversité des syndromes constatés : anémie, hypertrophie ganglionnaire, splénomégalie, mais ils n'avaient pas toujours su délimiter les différents syndromes, ni classer les processus morbides capables de modifier, dans un sens ou dans l'autre, le fonctionnement des organes hématopoïétiques et capables également de bouleverser la constitution histologique du sang.

C'est VIRCHOW (1845-1851) qui différencia les *leucémies*. C'est BIERMER qui, en 1872, isola l'anémie qui porte son nom : syndromes cliniques bien différents,

c'est certain, mais séparés d'une façon plus schématique encore par l'hématologie.

C'est à STRUMPELL (1872) que nous devons le terme d'*anémie splénique*, qui synthétise ce que les auteurs avaient bien vu cliniquement avant lui : la rate sortie de sa physiologie normale, hypertrophiée par le processus morbide, joue un premier rôle dans la pathogénie de certaines anémies. DEBOVE et BRÜHL (1892) complétèrent, en montrant la prédominance de l'un ou l'autre des éléments anémie ou splénomégalie; la différenciation de ce syndrome : d'anémie splénique.

GAUCHER (1882), montra la place occupée par l'épithélioma primitif de la rate et donna son nom à la maladie.

BANTI (1894), isola la splénomégalie avec anémie de l'adulte. Entité clinique d'étiologie encore indéterminée.

Nous passons sous silence toutes les études des affections chroniques, telles que syphilis, tuberculose, paludisme, susceptibles de donner des splénomégalies avec anémie.

Si nous avons voulu rappeler ces quelques dates, c'est pour fixer les directions principales vers lesquelles les auteurs orientèrent leurs recherches.

Le chapitre des *leucémies* d'une part, celui des *anémies* d'autre part.

L'étude des *anémies spléniques* vient montrer que la clinique seule nous permet de voir par exemple la *splénomégalie* servir de lien entre les manifestations cliniques des leucémies et de certaines anémies.

Bien plus, l'étude hématologique a fait voir que le

fossé séparant leucémie et anémie n'était pas si profond ; l'anémie subleucémique a été notée depuis longtemps par les auteurs et VON JACKSCH (1889) isola l'*anémie pseudoleucémique de l'enfant*, étude faite peu de temps après, en France, par HAYEM (1889), puis par son élève LUZET (1891) qui lui consacra sa thèse inaugurale. Ce syndrome, désigné en Italie sous le nom de *maladie de CARDARELLI-JACKSCH*, en France, sous le nom de syndrome de VON JACKSCH-LUZET, ou anémie infantile pseudoleucémique est caractérisé par la *splénomégalie*, l'*anémie*, la *myélémie*.

LEUBE (1900) dévrit, sous le nom de leucanémie, un syndrome analogue.

P.-E. WEIL et CLERC (1902), isolèrent le même syndrome chez l'adulte, hésitant cependant à en faire une entité morbide. Ils en firent avec plus de précision, sa description chez le nourrisson (1903). Ils montrent la possibilité d'une splénomégalie avec anémie et lymphocythémie (1902) et discutèrent l'étiologie possible de ces manifestations cliniques. (*Soc. de Biologie*, 1904.)

VAQUEZ et AUBERTIN (1906), essayent de le classer dans les diverses affections des organes hématopoïétiques ; ils le situent d'une façon peut-être inexacte, mais schématique, en dehors de la leucémie myéloïde, dans le groupe des myélomatoses.

AUBERTIN et LABBÉ (1907), ont décrit une forme d'anémie splénique, avec éosinophilie. LABBÉ et WEIL-HALLÉ (1908), ont montré l'existence d'une leucémie lymphoïde avec globules nucléés. Labbé est revenu sur ce syndrome, au cours d'une étude sur « l'examen

du sang dans le diagnostic des splénomégalies chroniques » (1911). Enfin, il a pu juger des effets du benzol sur un cas d'anémie splénique infantile (1922).

Ce bref rappel historique montre combien de discussions se sont soulevées dans l'étude clinique de ces syndromes de splénomégalie avec anémie et myélémie, différents, certes, des leucémies, mais parfois si peu dissemblables que tous ces auteurs les classent sous l'étiquette de syndrome *paraleucémique*.

Pour nous permettre de suivre la discussion pathogénique de ce syndrome, il est indispensable de rappeler qu'il a été constaté au cours de certains néoplasmes et que dans l'étude des *anémies cancéreuses* la splénomégalie avec anémie et myélémie s'est vue dans les observations d'EPSTEIN (1896), FRÉSE (1900), KURPJUWEIT (1903), SCHLEIP (1906), LUZZATTO (1908), HEUNCHSDORF (1912). Et si dans la thèse de REGNAULT (1905) l'hypothèse des métastases osseuses n'est pas effleurée, dans un article sur l'anémie grave et les métastases osseuses cancéreuses, PARMENTIER et CHABROL (1909) discutent ce syndrome, et en font une forme particulière d'anémie grave.

MARCORELLES, dans sa thèse (1910), schématise les anémies cancéreuses les plus fréquentes, sans lésions médullaires et les différencie bien de celles qui rentrent dans le syndrome qui nous intéresse, et qui ont comme substratum anatomique les métastases multiples osseuses.

Ainsi donc, cette courte revue bibliographique nous montre que partant de deux syndromes hématologiques aussi dissemblables, les leucémies et les ané-

mies, les auteurs se retrouvent à un ensemble clinique et hématologique, rattaché aux anémies, pour les uns, aux leucémies, pour les autres; la discussion restant ouverte, tant que nous ne serons pas fixés d'une façon plus précise sur le mécanisme intime physiopathologique des organes hématopoïétiques.



CHAPITRE II

Observations

Nous rapporterons tout d'abord l'observation anatomo-clinique que nous devons à la bienveillance de M. le Professeur Roque.

Nous la ferons suivre d'un certain nombre d'observations, où le syndrome splénomégalique avec anémie et myélémie de l'adulte est enregistré et coexiste avec des métastases néoplasiques osseuses. (Obs. I- Obs. VIII).

Nous n'avons retenu que les observations anatomo-cliniques complètes, où des examens hématologiques ont bien précisé le syndrome, où une étude histopathologique a montré les métastases médullaires d'un néoplasme.

Nous continuerons ensuite par une observation de Von Jacksch, où le cancer n'est pas en cause (Obs. ix), par une observation de Weil, du même ordre (Obs. x).

Nous terminerons par une observation de Weil et Clerc (Obs. xi), du syndrome chez l'enfant.

Ces trois dernières observations nous serviront de point de comparaison pour la discussion pathogénique qui suivra.

I. — Observations de splénomégalie avec anémie et myélémie. — Néoplasme avec métastases osseuses médullaires.

OBSERVATION I (Inédite)

(Clinique de M. le Professeur ROQUE)

L. E., employée, 54 ans.

Entrée dans le service le 25 avril 1925, décédée le 10 mai 1925.

Il s'agit d'une célibataire qui est hospitalisée pour anémie et troubles digestifs datant d'un an.

Son père est mort à 65 ans, dans un état de gâtisme occasionné par des « lésions cérébrales ».

Sa mère est décédée des suites de privations peu après la guerre de 1870 (siège de Paris) ; mais elle avait eu deux fausses couches et trois enfants, dont deux sont bien portants.

La malade n'aurait jamais été très forte ; elle était « anémique » ; mais fut réglée régulièrement ; elle mena une existence paisible jusqu'à l'âge de 39 ans. Elle s'expatria alors en Russie comme institutrice, à la suite de revers de fortune, et c'est à Karkoff que, la première année, elle subit les premières atteintes du paludisme ; en même temps, les médecins auraient parlé d'une lésion d'un sommet pulmonaire. Trois ans après, elle quitte ce pays pour Odessa et dame de compagnie dans une famille aisée ; elle reste en bonne santé jusqu'à la révolution russe.

Au moment des troubles bolchevistes, elle fut obligée de fuir, et, sans présenter de maladie, son état de santé s'est

ressenti des pérégrinations et des privations qu'elle dût supporter jusqu'à son rapatriement en 1919.

A cette époque, elle revint en France et travailla à Châlons comme employée de bijouterie.

C'est en 1923 que se place un premier épisode important : elle vit apparaître un petit nodule gros comme une noisette dans le sein droit ; il grossit en trois mois pour atteindre le volume d'une noix : cette tumeur fut considérée comme maligne, et une large ablation du sein avec curettage ganglionnaire de l'aisselle fut pratiquée. Les suites opératoires furent parfaites et la cicatrisation rapide. La malade n'attacha plus aucune importance à cet incident. C'est en mai 1924 que la malade s'est plainte, pour la première fois, de *douleurs névralgiques dans la cuisse droite*. A cette époque, si la malade ne souffre pas de l'estomac, cependant elle manque déjà d'appétit et mange du bout des lèvres.

En juillet 1924, les douleurs de la jambe sont plus violentes et toujours considérées comme sciatique, mais les troubles digestifs inquiètent la malade ; une radioscopie pratiquée fait mettre sur le compte d'une ptose gastrique ce syndrome digestif encore flou.

Depuis septembre dernier, les symptômes se sont aggravés :

Les douleurs dites sciatiques de droites sont devenues gauches, mais il s'agit uniquement de troubles douloureux sans phénomènes moteurs.

Mais surtout le syndrome digestif paraît s'être complété ; l'amaigrissement est devenu extrême, l'anorexie est très prononcée, portant sur la plupart des aliments ; il y a parfois des vomissements alimentaires mais irréguliers, et accompagnant l'ingestion de certains aliments, le lait notamment ; ils n'ont pas de cycle spécial, parfois il y a rejet de liquide glaireux et, à quelques reprises, elle y aurait remarqué quelques petits caillots de sang rouge vif.

Squelettique, à bout de force, la malade vient consulter, à Lyon, un médecin qui, devant l'histoire et après un examen abdominal, pense à une tumeur gastrique, et la fait hospitaliser.

A l'entrée, la malade présente des muqueuses décolorées, une teinte presque cireuse, un état d'amaigrissement très prononcé et une apyrexie absolue.

Un examen clinique permettait de se rendre compte des trois faits suivants :

1° *Les douleurs ne sont pas des sciatiques ;*

2° *Il n'y a pas de trace de récurrence locale ou de métastase axillaire du néoplasme du sein ;*

3° *Il existe une volumineuse tumeur abdominale.*

1° Les *phénomènes douloureux* soit spontanés, soit au cours des mouvements siègent au niveau des derniers espaces intercostaux, au niveau de la colonne vertébrale, dans sa région dorsale inférieure et lombaire, la pression des deux cuisses elle-même est douloureuse ; mais, et le fait était très net, c'est la pression osseuse des deux fémurs en entier, sans point localisé, qui était douloureuse ; de même, au niveau de la colonne vertébrale, la pression profonde de toutes les apophyses était un peu douloureuse, mais moins nettement et en tout cas sans localisation. D'ailleurs, il n'y avait aucune déformation du squelette des membres et à peine existait-il une légère cyphose entre D11 et L3.

Il n'y a *aucun trouble de la sensibilité objective*, aucun point de Valleix, la sensibilité profonde à un examen rapide ne paraît pas atteinte.

Les réflexes tendineux sont très faibles, mais existent des deux côtés ; le cutané plantaire est en flexion et en dehors des phénomènes douloureux déclenchés par les mouvements et de la faiblesse due à la cachexie, il n'y a pas de paralysie. Aucun trouble sphinctérien.

2° La cicatrice opératoire est souple dans toute son étendue, de l'aisselle où l'on voit la trace des drains, jusqu'à la région mammaire. Il n'y a aucun noyau sous-cutané, aucun ganglion perceptible axillaire ou sus-claviculaire.

3° A jour frisant, on voit à gauche, au voisinage de l'épigastre, une tumeur qui soulève l'hypocondre gauche et qui paraît suivre les mouvements respiratoires.

La palpation, facilitée par l'extrême maigreur de la malade fait sentir une tumeur à contours réguliers, de consistance uniformément dure, qui déborde le rebord costal de

4 travers de doigt sur la ligne axillaire, et que l'on sent en arrière jusque dans la région lombaire, en avant glissant sous la peau, on la sent venir presque à l'ombilic, et, en haut, jusqu'au milieu de la région épigastrique, assez peu douloureuse à la palpation. Sur la ligne médiane, il semble bien qu'il y ait une ligne de séparation entre cette tumeur et le lobe gauche du foie perçu dans la région épigastrique, le lobe droit ne débordant pas le rebord costal.

L'estomac ne clapote pas ; on ne voit pas d'ondes péristaltiques, et la radioscopie en montre l'intégrité du transit baryté, et, en laissant voir l'emplacement de la tumeur, vient apporter une preuve nouvelle en faveur d'une tumeur splénique, d'une rate uniformément augmentée de volume.

Il n'y a pas d'ascite.

L'examen pulmonaire est négatif. Le cœur n'est pas volumineux, sans lésion orificielle, la tension est à 10/7 avec un pouls à 80. Il y a un petit souffle anémique jugulaire. Pas d'albumine dans les urines.

Des examens complémentaires ont été faits, qui ont montré : qu'il n'y avait pas de néoplasme du tube digestif ; radioscopie négative, au point de vue du transit et image lacunaire ; Weber en série négatif.

L'anémie était d'un type spécial :

G. R. : 1.580.000 ;

G. B. : 11.000 ;

Hémoglobine : 37 % ;

Valeur globulaire : 1,18.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires	48 %
Grands mono	2 %
Moyens mono	20 %
Lymphocytes	15 %
Mycocytes	15 %

D'autre part, hématies nucléées, 37 % des éléments nucléés.

Anysocytose, poikilocytose, métachromasie.

En dehors des phénomènes *douloureux* par pression os-

seuse rappelant les douleurs ostéomalaciques, nous nous trouvons en face d'un syndrome hémapoïétique avec :

Splénomégalie, sans lésions ganglionnaires apparentes ; seuls les ganglions hilaires sont peut-être un peu volumineux à la radioscopie, mais le médiastin conserve son espace clair postérieur ;

Anémie, avec *myélémie*, sans *hyperleucocytose* chez une malade opérée deux ans avant d'un néoplasme du sein. La malade est décédée le 9 mai 1925, avant qu'on ait pu faire la radiographie et de nouveaux examens de sang. Une inhalation de thorium avait été pratiquée la veille de la mort.

Autopsie.

A l'ouverture du thorax, on trouve un peu de liquide citrin dans les deux plèvres (quelques cuillers) ; pas d'adhérences, sauf quelques brides très discrètes au sommet droit.

A l'ouverture de l'abdomen, pas d'ascite, les organes vus en place, on peut interpréter la palpation faite pendant la vie ; la tumeur perçue dans l'hypocondre gauche était bien une rate qui venait presque jusque dans la région épigastrique ; le foie, non diminué de volume, paraissait refoulé un peu en haut, à droite.

Rien d'anormal sur le tube digestif ; mais s'il n'existe pas de granulé sur le péritoine intestinal, la surface du foie, de la rate et des deux plèvres, (surtout viscérale) est recouverte de petites tâches blanchâtres, dont les plus volumineuses sont de la taille d'une tête d'épingle en verre qui ne font pas saillie à la surface, mais qui paraissent infiltrer sous la capsule ou la séreuse un peu épaissie les couches les plus superficielles de l'organe.

A la coupe *des deux poumons*, on retrouve un peu de congestion des bases sans hépatisation vraie, et il est impossible de retrouver dans le parenchyme des granulations comme celles qui infiltrent la plèvre.

Pas de signe de tuberculose ancienne ou évolutive aux sommets.

Quelques ganglions trachéo-bronchiques un peu volumineux, scléroses et antracosiques sans caséification ou envahissement néoplasique macroscopique.

Cœur et Péricarde normaux. Pas de granulations péricardiques, pas de lésions orificielles, par d'endocardite ou de généralisations cardiaques.

A l'examen du tube digestif, aucun néoplasme ni de l'estomac ou de l'œsophage ni de l'intestin grêle, cæcum côlon et rectum.

Reins un peu pâles mais normaux et surrénales sans généralisation ou sans aspect néoplasique.

Le foie est assez volumineux (1.250 gr.), à la coupe gras et scléreux, avec en certains points de petits nodules pas plus volumineux que ceux de la surface ; nulle part un véritable noyau néoplasique.

La rate, extrêmement volumineuse, pèse 800 gr. ; elle est ferme et dure à la coupe ; elle est de consistance scléreuse plus claire que la coloration normale ; on y chercha en vain macroscopiquement l'aspect des corpuscules de Malpighi, mais on peut y suivre de grandes travées scléreuses, avec, par places, des petites taches blanchâtres rappelant les granulations de la surface ; nulle part nous n'avons vu de noyau néoplasique véritable.

Nous avons trouvé quelques ganglions assez volumineux autour de l'aorte abdominale, mais n'ayant pourtant pas macroscopiquement l'aspect néoplasique.

Nous avons vérifié l'intégrité macroscopique du corps thyroïde des deux ovaires scléreux de l'utérus contenant quelques petits myomes. Nous avons cherché dans la cicatrice opératoire, à la place du muscle pectoral, dans le creux axillaire où fut pratiqué l'évidement ganglionnaire, nous n'avons trouvé macroscopiquement aucune trace d'une récidive locale d'un néoplasme du sein. Nous avons voulu examiner le canal rachidien et la moelle épinière. Il existait du vivant de la malade une légère cyphose, mais sur le cadavre il n'y a pas grande déformation de la colonne vertébrale.

Les *corps vertébraux*, vus après éviscération, sont tous assez réguliers ; cependant, il semble bien qu'il y ait quelques petites exostoses à la surface des 3 ou 4 dernières vertèbres dorsales et des deux premières lombaires.

Le canal rachidien lui-même paraît normal dans toute son étendue ; il n'y a ni lésion médullaire macroscopique, ni

pachyméningite cancéreuse, ni compression osseuse par effondrement du canal ; il est probable qu'il n'y a même pas de compression radiculaire (aucun signe clinique) au niveau des trous de conjugaison. Les douleurs étaient bien d'origine osseuse.

En effet, nous avons pu couper au couteau les corps vertébraux de D7 à D12, L1 et L2, ainsi que les lames vertébrales, alors qu'au-dessus et au-dessous les corps vertébraux étaient à peine moins durs que normalement.

La tranche de section nous a montré une moelle osseuse anormale jaunâtre, parsemée de trainées plus claires qui rappellent l'infiltration splénique ou hépatique ; il n'y a pas de véritables nodules de généralisation. Les corps vertébraux ne sont pas effondrés ; quelques-uns sont à peine un peu moins hauts que les autres ; les disques intervertébraux paraissent normaux. En certains points seulement, les contours périostés sont peut-être un peu irréguliers ; mais il est important de remarquer que macroscopiquement on ne voit point de moelle rouge.

Nous avons essayé de couper le fémur gauche. Sa surface extérieure paraissait normale ; la section s'est faite facilement, sans scie, rien qu'au couteau. Le fragment prélevé, de 10 cm. de long, examiné macroscopiquement, ne montrait aucun nodule néoplasique ; mais, si le diamètre de l'os paraissait normal, l'épaisseur de la couche compacte paraissait diminuée, et, dans la cavité médullaire agrandie, nous avons trouvé une moelle qui n'était pas rouge mais jaunâtre, avec des trainées blanchâtres venant jusque dans la courbe osseuse compacte et qui ressemblait à l'infiltration néoplasique du foie, de la rate et des corps vertébraux.

Nous avons coupé au couteau le manubrium sternal, qui présente le même aspect d'infiltration néoplasique sans moelle rouge.

Il s'agit manifestement d'un processus d'envahissement néoplasique.

EXAMENS HISTO-PATHOLOGIQUES (Laboratoire de la Clinique n° 120).

Nous avons examiné des fragments d'ovaires, de poumon,

de foie, de ganglions médiastinaux, de rate, de moelle osseuse (fémorale, sternale, vertébrale). De plus, après décalcification, nous avons pu examiner la coupe entière de deux corps vertébraux contigus.

Nous résumerons les multiples examens de la façon suivante :

Tout d'abord, tous les organes examinés sont le siège d'envahissement néoplasique par des éléments cellulaires anarchiques qui par place s'orientent en une lumière pseudo-glandulaire. Etant donné l'intégrité des autres viscères au point de vue tumeur et l'intervention antérieure pour cancer du sein, il faut admettre que le point de départ de toutes ces métastases est un *épithélioma de la glande mammaire*.

Dans l'*ovaire*, comme dans le poumon, c'est uniquement à la surface de l'organe, sous la plèvre ou sous le revêtement de surface que siègent les petits noyaux métastatiques, où le néoplasme revêt le type pseudo-glandulaire.

Dans le *foie*, les coupes examinées ont intéressé la capsule et le parenchyme hépatique. Les travées hépatiques sont par place le siège d'une surcharge graisseuse assez marquée ; mais elles ne sont jamais refoulées en masse par un noyau néoplasique comme nous nous en étions rendus compte macroscopiquement. Il existe dans chaque espace porte un envahissement à la fois par un troma fibreux intense et par des boyaux néoplasiques disséminés. Les éléments néoplasiques, cellules isolées ou groupées, pseudoglandulaires, semblent s'infiltrer par voie capillaire entre les travées hépatiques plus ou moins écrasées et qui disparaissent par place, étouffés dans la production squirrheuse néoplasique. Dans les capillaires, nous avons vu des hématies nucléées, mais nous n'avons pas rencontré de foyers d'érythropoïèse.

Les *ganglions médiastinaux* sont envahis directement par le néoplasme, dont on retrouve quelques formations pseudotubulaires dans le sinus. Nous avons vu quelques éléments multinucléés, autour de ces boyaux néoplasiques, comme on voit parfois des cellules géantes au voisinage de certains néoplasmes. Les follicules sont hyperplasiés. Si nous avons quelques hématies nucléées et un ou deux myélocytes on ne peut parler de réaction myéloïde ; mais ce qui frappe immédiatement, c'est la présence de très nombreux macro-

phages surchargés de grains pigmentaires : il ne s'agit pas d'anthraxose mais de *surcharge pigmentaire*.

Des fragments de *rate* avaient été prélevés en plusieurs points. Sur quelques coupés sous la capsule épaissie, le parenchyme est complètement remplacé par un stroma fibreux contenant des formations épithéliomateuses pseudoglandulaires. On ne retrouve ni follicules ni cordons.

Sur d'autres coupes au milieu de l'envahissement néoplasique, nous avons retrouvé des follicules très altérés où, en dehors des lymphocytes, on aperçoit quelques polynucléaires, des myélocytes dont quelques-uns sont éosinophiles.

Enfin, sur un seul des prélèvements correspondant à un des rares points où la rate était vraiment rougeâtre, nous avons trouvé de grandes nappes (fig. II) formées de globules rouges anucléés, colorés les uns d'une façon exagérée, les autres restés très pâles, des globules rouges nucléés de toutes tailles, normoblastes et mégaloblastes, des myélocytes dont quelques-uns facilement identifiables par leur grosses granulations éosinophiles. Mais, dans ce foyer d'hématopoïèse, il ne s'agit pas de réaction myéloïde ; ce qui frappe, c'est la prédominance de l'érythropoïèse.

Il y a une surcharge pigmentaire nette, mais pas aussi intense qu'aurait pu le faire soupçonner le degré d'anémie.

La coupe des *corps vertébraux* nous a permis de voir l'envahissement discret du périoste, paraissant venir de la profondeur de la moelle par le néoplasme. Le processus de raréfaction osseuse est extrêmement intense. Quant à l'examen de la *moelle osseuse* (fig. I) proprement dite, il donne les mêmes aspects dans le corps vertébral, le sternum ou le fémur. La substance médullaire a complètement disparu, remplacé par un stroma fibreux extrêmement dense, où sont disséminés des formations néoplasiques, parfois du type pseudoglandulaire. A la périphérie, quelques petits trabécules osseux, en voie de destruction.

En cherchant bien, nous avons retrouvé un ou deux foyers microscopiques de moelle osseuse, jouant un rôle hématopoïétique. Nous avons pu y mettre en évidence des formations myéloïdes nettes, avec myélocytes neutrophiles et éosinophiles, des petits mononucléaires non granuleux, des globules nucléés normoblastes ou mégaloblastes, quel-

Fig. 1

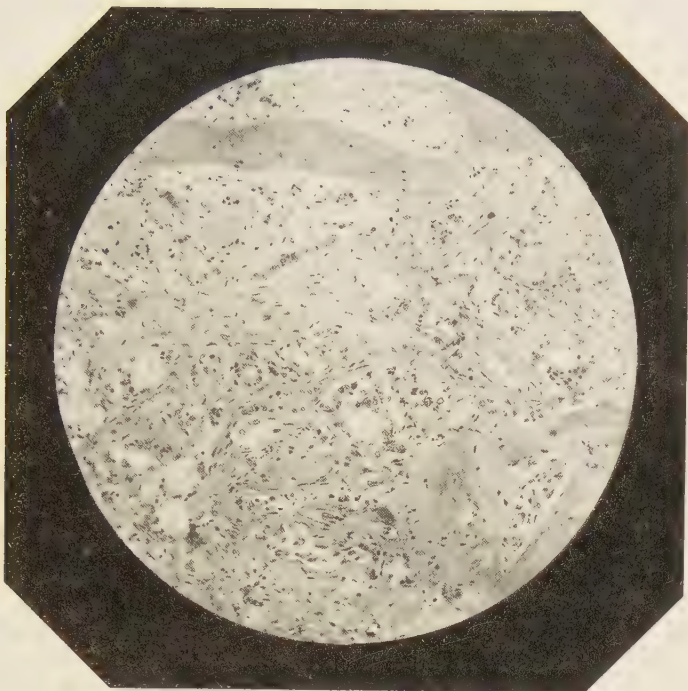


Fig. 2

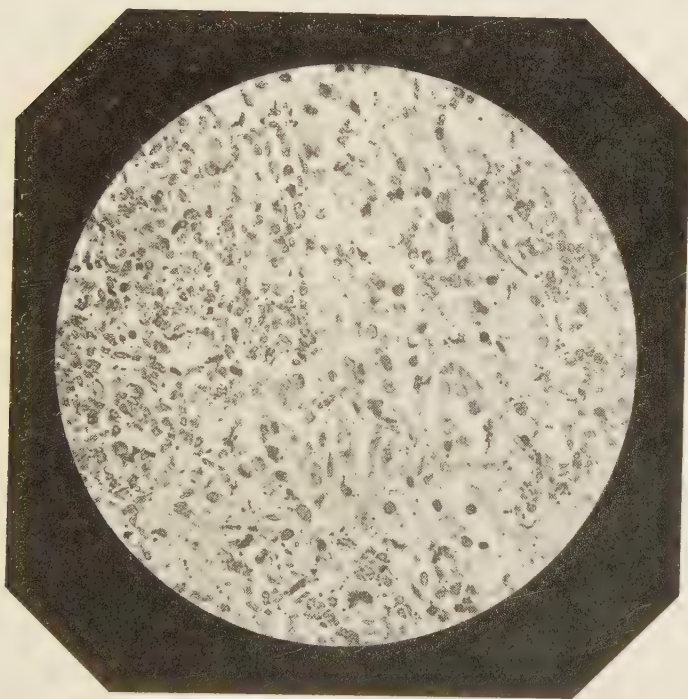


Fig. 1. — Fragment de corps vertébral. Envahissement complet de la moelle osseuse par le néoplasme.

Fig. 2. — Fragment de rate. Infiltration par les éléments néoplasiques. — Nappe d'érythropoïèse.

ques mégacariocytes, enfin des macrophages avec surcharge pigmentaire. Il faut signaler d'ailleurs qu'au milieu de ces centres hématopoiétiques, des éléments néoplasiques, facilement identifiables par leurs noyaux monstrueux, leur anarchie cellulaire, étaient dispersés, soit isolés, soit groupés en petits amas, au contact même des éléments sanguins en cours d'évolution.

OBSERVATION II et III

ISRAEL et LEYDEN (1895), ont trouvé, chez une malade qui présentait une splénomégalie considérable, des petites tumeurs disséminées sous la peau, dans les séreuses envahissant le périoste et la moelle de presque tous les os. Il s'agissait histologiquement d'une néoplasie se rapprochant des sarcomes; les auteurs admettent cependant que les cellules néoformées présentent une certaine ressemblance avec celles de la moelle osseuse. L'examen histologique de la rate n'a pas été pratiquée.

Dans une observation d'EPSTEIN (1896), il s'agissait d'un squirre de la mamelle, avec métastases osseuses; la splénomégalie n'est pas mentionnée et l'examen histologique manque.

OBSERVATION IV

(Observation Otto FRÉSE, *Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 1900)

W. T..., 28 ans, femme de chambre.

Depuis 9 mois, elle souffre de douleurs stomacales, avec irradiations dans le dos; elle a vomi fréquemment, mais n'a jamais eu d'hématémèse.

Depuis 8 semaines, elle éprouve des douleurs dans le haut des cuisses et de la faiblesse des membres inférieurs. Elle a pâli et maigri.

Examinée à son entrée, il y a 4 semaines, on trouve une tumeur épigastrique; l'estomac est dilaté. Après repas d'épreuve : HCL abondant, pas d'acide lactique. On pose le

diagnostic d'ulcus. Elle est opérée et on trouve un néoplasme pylorique gros comme une petite noix, avec des nombreux ganglions envahis.

On la passe en médecine. Les douleurs stomacales ont cessé, mais la pâleur et faiblesse générale persistent et s'aggravent; elle est très amaigrie et présente un peu d'anasarque. Les douleurs dans les cuisses n'ont pas diminué, de nouvelles douleurs se localisent au niveau du sternum. Au cœur souffle systolique.

Examen du sang :

Hémoglobine	20 %
Globules rouges	900.000
Globules blancs	9.220
Polynucléaires	64,5
Mononucléaires	11
Lymphocytes	15
Eosinophiles	1
Myélocytes	8
Mastzellen	0,5

Les globules rouges sont modifiés : anisocytose, poïkilocytose.

La malade a un peu de température, son anémie progresse encore. Elle meurt 12 jours après son entrée dans le service de médecine.

La veille de la mort, nouvel examen du sang :

Hémoglobine	12 %
Globules rouges	681.000
Globules blancs	10.500

L'examen du sang donne à peu près les mêmes résultats que précédemment.

Autopsie (résumé). — Carcinome pylorique avec dilatation de l'estomac. Métastases dans les ganglions rétro-péritonéaux et gastriques.

Infiltration cancéreuse des vaisseaux lymphatiques sous-pleuraux.

Métastases dans le foie, dans les os (sternum, vertèbres, côtes, os iliaque droit), avec néoformation osseuse évidente.

Sur le sternum, on voit une grosse masse molle, le manubrium paraît sclérosé et sous le périoste se voient des points rougeâtres.

Les vertèbres lombaires et, en particulier, la troisième, sont envahies par des masses néoplasiques et des foyers inflammatoires, en partie opaques et fermes, en partie hémorragiques et mous ; une des vertèbres est transformée partiellement en caverne.

Une section des côtes montre que la néoplasie consiste à leur niveau en du tissu osseux néoformé.

Le fémur droit est le siège de nombreuses métastases, au milieu desquelles se trouve de la moelle rouge.

La rate est augmentée de volume, ses dimensions sont 16 cm. ; 9,5 cm. ; 4,5 cm. Elle est de consistance solide. La pulpe est rouge foncé, avec des follicules se détachant nettement ; la surface de section est humide. Malgré son hypertrophie, elle ne dépassait pas le bord inférieur des fausses côtes.

Tous les organes sont extrêmement anémiés.

OBSERVATION V

(Observation de SCHLEIP, 1906)

Il s'agit d'un homme de 33 ans, qui, après avoir fait un effort pour soulever une machine, ressentit des douleurs dans le côté gauche, puis, un mois plus tard, dans le côté droit et vit sa pâleur augmenter rapidement.

L'examen clinique permit de constater une chaîne de petits ganglions durs, dans la région cervicale, droite et un exsudat pleural. Dans le liquide pleural et rachidien existaient de grandes cellules épithélioïdes. Le sternum était douloureux à la pression. Mort après 10 semaines d'anémie progressive.

Autopsie. — Cancer latent de l'estomac d'une étendue très limitée. Nombreuses métastases dans les os les plus différents (crâne, côtes, colonne vertébrale, bassin).

Examen hématologique (la veille de la mort) :

Hémoglobine	40 %
Erythrocytes	1.084.000
Leucocytes	16.400
Globules rouges à noyau....	120 pour 500 leucocytes
soit 19 % d'éléments nucléés.	

Formule leucocytaire :

Neutrophiles	3.440, soit 82,0 %
Lymphocytes	1.340, — 8,2 —
Formes intermédiaires	470, — 2,9 —
Eosinophiles	201, — 1,2 —
Myélocytes neutrophiles	135, — 0,7 —
« Formes cellulaires »	806, — 4,9 —

OBSERVATION VI

(Observation du Professeur LAUNOIS)

P... Louise, 43 ans, cuisinière.

Entrée le 6 juillet 1901, à l'hôpital Tenon, service de M. le Docteur Launois. La malade se plaint de vertiges, de dyspnée au moindre effort.

Les antécédents héréditaires ne donnent aucun renseignement. La malade, venue à Paris, à l'âge de 14 ans, s'est mariée à l'âge de 20 ans et a présenté trois grossesses normales, la dernière, à l'âge de 37 ans. A 35 ans, elle aurait eu une « fluxion de poitrine », soignée à la Charité, et qui aurait complètement guéri.

L'année dernière, elle est prise brusquement de douleurs violentes dans les reins, accompagnées de métrorragies abondantes, alternant avec des hémorragies gingivales. Soignée à la Charité pour fibrome utérin, avec hémophilie.

Depuis ce temps, la pâleur, la faiblesse augmentent progressivement. Dès ce moment, la splénomégalie fut notée ainsi que la présence d'hématies nucléées dans le sang : le foie était normal. Les hémorragies cédèrent au chlorure de calcium.

Etat actuel, 16 juillet. — Le visage est blafard, les lèvres, les gencives, les conjonctives sont exsangues. Il n'y a pas toutefois d'amaigrissement notable et la face est même légèrement bouffie.

La lassitude est extrême, la malade se plaint de vertiges, de dyspnée au moindre effort.

Cœur. — Bruits réguliers. Toutefois, dans le 4^e espace intercostal gauche, au niveau de la région sus-apexienne, on entend un léger souffle méso-systolique.

Vaisseaux. — Bruit de diable dans les veines du cou.

Foie. — Normal à la percussion et à la palpation.

Rate. — Très augmentée de volume.

Les *ganglions lymphatiques* ne sont pas hypertrophiés ; toutefois, dans la région sus-claviculaire gauche, on sent une petite tumeur qui roule sous le doigt.

Au *toucher vaginal*, le col utérin est dur, entr'ouvert, saignant. L'organe est très gros et dans le cul-de-sac postérieur, on perçoit une tumeur qui fait suite au corps utérin.

Urines. — Ni sucre, ni albumine.

Poumons. — Submatité au sommet gauche, pas de troubles fonctionnels, pas de troubles digestifs, l'appétit est conservé, bien qu'assez capricieux.

Fièvre. — A son entrée à Tenon, la malade eut des accès de fièvre réguliers, favorablement influencés par la quinine.

Dans les trois derniers mois de son séjour à Tenon, on vit se développer une tumeur hépatique accompagnée d'ascite. Morte au début de l'année 1902.

Sang. — L'examen du sang pratiqué à de nombreuses reprises, nous a donné les renseignements suivants :

	4 Janvier	7 Juillet	8 Octobre	9 Nov.	5 Déc.	24 Déc.
	—	—	—	—	—	—
lobules rouges	1.450.000	1.800.000				
lobules blancs	14.000	7.000				
polynucléaires neutr...		50,5	59,2	54	35	48,4
orme de transition ...		2	2	3,5	1,5	0
polynucléaires éosin. ...		0	0,8	0	1	0,4
polynucléaires baso. ...		0,5	0,4	0	0	0
ymphocytes		41	35,6	30	59	44

	4 Janvier	7 Juillet	8 Octobre	9 Nov.	5 Déc.	24 Déc.
	—	—	—	—	—	—
Grands mononucléaires.		4	0	8,75	2,5	7,6
Monon. éosinophiles ..		0	0	0,25	0	0
Monon. neutrophiles ..		3	2	3,5	0	1,2
Monon. basophiles						
granuleux		0	0	0	1	0,4
normoblastes		40	24	4	40	45
p. 100						
Leucocytes norm. en						
caryocynèse		26	12	22	9	23
mégablastes		4	0	1	1	1

A l'autopsie, on trouve une rate énorme, un foie volumineux marbré de taches blanchâtres, un fibrome utérin et une tumeur au niveau de l'ovaire gauche, de la grosseur d'une mandarine. La moelle osseuse était rougeâtre. Les ganglions lymphatiques n'étaient hypertrophiés en aucune région.

Examen histologique (pratiqué par M. Dominici). — Cet examen a porté sur la moelle osseuse, la rate, les ganglions mésentériques, l'appendice cæcal, le foie et l'ovaire. Ces organes ont été étudiés sur coupes et sur frottis, à l'exception de la moelle, qui n'a été examinée que sur frottis.

Moelle osseuse (sternale et costale). — Les mégacaryocytes, les myélocytes neutrophiles, éosinophiles et basophiles, sont beaucoup moins nombreux que normalement. La rareté de ces éléments est d'autant plus frappante que la quantité des hématies nucléées est considérable. Ces hématies nucléées sont des normoblastes et des mégablastes dont le noyau est en général lobé, découpé en sorte de folioles et parfois en calyolyse.

Des cellules rondes, non granuleuses et dépourvues d'hémoglobine, sont mêlées en grand nombre aux précédentes.

Rate. — Corpuscules de Malpighi. — En certains points, les cellules libres des corpuscules se disposent sans ordre au lieu de s'agencer régulièrement par rapport à l'axe artériel. Les travées du réticulum du tissu lymphoïde s'épaississent et leurs mailles s'élargissent ça et là, pour loger des

amas de cellules arrondies ou ovalaires à noyau arrondi, à mince bordure protoplasmique claire.

Pulpe. — Les mêmes éléments figurés s'amassent dans des sortes de lacunes, creusées dans de larges placards fibreux clairsemés dans la pulpe. Celle-ci est bourrée de mononucléaires de dimensions normales et de nombreux globules rouges à noyau et sans noyau.

Ganglions mésentériques. — L'architecture des ganglions mésentériques est profondément modifiée. Les zones corticale et médullaire ont un aspect identique et leurs limites sont à peu près effacées. En effet, la substance folliculaire et le tissu caverneux sont constitués par de larges cavités, véritables nids de cellules libres, arrondies ou ovalaires, et dont les parois sont formées par des travées fibreuses remarquablement épaisses. Dans les aréoles, s'accumulent aussi des globules rouges, nucléées ou non.

Appendice cæcal. — Le tissu lymphoïde est remanié de la même façon que celui des ganglions, La muqueuse est abrasée.

Foie. — Vu à l'œil nu, le foie présente un aspect lardacé, dû à l'infiltration d'une substance blanchâtre, constituée par un feutrage scléreux alvéolaire, identique à celui décrit précédemment et renfermant les mêmes cellules rondes ou ovales. Le développement en est tel, que le parenchyme hépatique est réduit à une sorte de réseau à travées grêles, séparées par d'épaisses coulées de tissu néoplasique. A côté des cellules rondes à protoplasma incolore, figurent, en petit nombre, des hématies sans noyau, ou nucléées. Le foie est aussi le siège d'un processus hémolytique intense.

Ovaire. — L'ovaire est un des principaux centres de développement de la tumeur ; en dehors des vaisseaux sanguins, nous n'y avons pas trouvé de globules rouges à noyau.

Conclusions. — Deux faits essentiels se dégagent de l'étude précédente :

1° Tous les organes examinés sont le siège d'une transformation néoplasique, à type de tumeur maligne.

2° Celle-ci procède du tissu lympho-conjonctif, mais on ne peut le classer d'une façon rigoureusement précise (Dominici).

OBSERVATION VII

(Observation recueillie par MM. E. PARMENTIER
et E. CHABROL, 1909)

Col... Louis, 45 ans, entré le 12 janvier 1908.

Le malade nous est adressé avec le diagnostic de « tuberculose pulmonaire ». Ses téguments ont une teinte jaune blafards ; les muqueuses sont décolorées et les paupières légèrement bouffies. Cet homme a maigri de 10 kilos en l'espace de quatre mois, et il éprouve une faiblesse extrême.

La recherche des antécédents n'apporte aucun renseignement méritant d'être relevé. Il exerce, depuis 15 ans, le métier de menuisier, et n'a jamais été soumis à la moindre intoxication professionnelle ; il nie la syphilis et ne présente pas de stigmates d'éthylisme. Il a fait son service militaire en France, n'a jamais eu d'accidents paludéens ; somme toute, il est resté bien portant jusqu'au commencement du mois de novembre 1907.

Vers cette époque, ses forces commencent à diminuer, en même temps qu'il éprouve une sensation de pesanteur à l'épigastre. Il ne souffre pas, mais ses digestions sont plus lentes qu'autrefois et accompagnées de baillements ; il ne suit d'ailleurs aucun régime. Peu à peu, l'anorexie apparaît, non élective ; les vomissements et les régurgitations font défaut. la constipation opiniâtre n'est jamais entrecoupée de débâcles diarrhéiques ; ni mélæna, ni hématomèses.

Cependant, l'amaigrissement s'accuse de plus en plus ; puis viennent les vertiges, les palpitations. Tous les symptômes s'accroissent jusqu'à la fin de janvier 1908. Brusquement, sans cause appréciable, l'état général subit alors une aggravation manifeste, mais, malgré cette recrudescence, la pesanteur épigastrique tend à disparaître. Notre malade, n'éprouve aucune douleur ; il vient à l'hôpital pour sa faiblesse et son anémie et, de fait, sa pâleur, son asthénie sont les premiers symptômes qui retiennent notre attention.

Examen. — L'aspect général est des plus typiques. La décoloration des muqueuses et des téguments est extrême. Ce n'est ni la teinte verdâtre de la chlorose, ni la teinte jaune paille du cancer avéré, c'est bien la pâleur du cadavre.

La peau sèche, écailleuse, conserve le pli qui lui est imprimé ; mais au niveau du visage, la consistance molle, tremblotante des joues et des paupières nous rappelle le myxœdème. Les malléoles, légèrement tuméfiées, gardent l'empreinte du doigt.

Le malade parle lentement et avec effort ; sa voix est soufflée plutôt qu'articulée. Inerte dans son lit, il garde la même attitude durant des heures entières, il s'assoit difficilement et sa tête retombe aussitôt inclinée.

Pâleur, amaigrissement, faiblesse très prononcée résument à eux seuls tout le tableau clinique, et l'examen des différents appareils ne nous fournit aucun renseignement bien significatif.

Les troubles digestifs appellent d'abord notre attention, l'anorexie, la constipation ayant marqué le début des accidents. Cependant, l'anorexie n'est pas élective ; le malade n'éprouve pas un dégoût spécial pour la viande et les matières grasses. La langue est blanche, saburrale ; sa muqueuse et celle de la face interne des joues, ne sont point pigmentées.

La région épigastrique et les hypocondres ne sont point sensibles à la pression. L'abdomen est souple, sans induration. On ne perçoit qu'une légère résistance au niveau de l'estomac. Le foie ne déborde pas le rebord costal. Il n'existe ni ascite ni circulation collatérale. La rate nettement perceptible, mesure 15 centimètres en hauteur et 10 centimètres en largeur. Les ganglions sus-claviculaires et inguinaux ne sont pas augmentés de volume.

Le pouls bat à 96 ; il est petit, régulier, hypotendu (13 au sphymomanomètre). Les bruits du cœur sont lourds et l'appareil circulatoire ne nous révèle qu'un symptôme appréciable : un souffle vasculaire à l'auscultation de la jugulaire interne, souffle doux, continu, à renforcement systolique, auquel s'associe un thrill vibratoire, perçu à 3 centimètres au-dessus de la clavicule.

Il existe une dyspnée légère qui ne dépasse point trente respiration par minute ; elle n'est pas en rapport avec les rares sibilances qui siègent à la base des deux poumons.

Les urines atteignent 800 centimètres cubes en vingt-quatre heures.

Enfin, notons, comme troubles nerveux : l'asthénie, la malade n'est pas atteint de paralysie, ni même de parésie. La sensibilité est conservée dans tous ses modes ; les réflexes sont exagérés.

La température est abaissée à 36° 5.

Immédiatement, nous songeons à une *anémie pernicieuse symptomatique*, et à sa cause la plus fréquente : le cancer de l'estomac.

L'examen hématologique fut malheureusement incomplet, car l'évolution rapide ne nous permit point de mesurer la résistance globulaire. Le surlendemain de l'entrée à l'hôpital, le coma succéda insensiblement à la torpeur et à l'asthénie progressive et le malade s'éteignit le 15 mars.

Examen hématologique (deux heures avant la mort) :

Hémoglobine (Tallqwist)	1.040.000
Globules rouges	3.500
Globules blancs	0,60

Les déformations globulaires sont manifestes. Certaines hématies allongées, étirées en bissac, en massue ou en raquette, émettent des prolongements en forme de pseudopodes. A la poïkilocytose s'associe la variabilité des dimensions globulaires et un tiers des éléments présente une augmentation du diamètre moyen des hématies, atteignant 9 à 10 μ . La polychromatophilie n'est guère évidente que sur les globules géants ; néanmoins, la portion centrale de plusieurs globules, de taille normale, reste pâle, décolorée et une zone rouge violacée la limite à la périphérie.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles et formes de transition	60
Myélocytes neutrophiles	8
Polynucléaires éosinophiles	4
Mnonucléaires	15
Grands mononucléaires	6
Lymphocytes	6
Cellules de Türk	0,6
Globules rouges nucléés, pour 100 éléments énumérés	44

Les *myélocytes neutrophiles*, l'éosinophilie légère, mais surtout le *très grand nombre des globules rouges à noyau*, caractérisent cette formule hématologique. Parmi ces derniers, les deux tiers sont des normoblastes.

Le nombre des hémato blasts sur l'hématimètre de M. Hayem est sensiblement normal.

L'examen bactériologique du sang est négatif, après un ensemencement de 10 centimètres cubes en bouillon peptoné.

Autopsie. — L'autopsie révèle un *cancer de l'estomac*. L'organe rétracté remonte pas sa limite inférieure à trois travers de doigt au-dessus de l'ombilic. La forme n'est point modifiée, mais la grande courbure est parsemée de nombreux ganglions dont les plus volumineux atteignent les dimensions d'une noix.

Il n'existe pas d'adhérences ni de métastases visibles macroscopiquement à la surface de la masse intestinale. L'induration néoplasique s'étend du pylore au cardia. Il s'agit d'un *squirre de l'estomac*. Les éléments cancéreux sont disséminés sans aucun groupement dans l'épaisseur des parois; celles-ci sont envahies par un tissu conjonctif abondant, composé d'éléments fibroïdes et de cellules conjonctives jeunes, peu allongées. Dans les mailles du stroma se trouvent des cellules néoplasiques. Elles s'ordonnent en boyaux pleins, anastomosés entre eux ou, parfois, en amas plus ou moins irréguliers.

De place en place, on observe quelques nodules inflammatoires sous la forme de cellules rondes réunies en amas; elles prédominent surtout dans la muqueuse, au voisinage de la muscularis muscosæ.

Il n'existe aucune lésion de l'intestin.

Le cœur n'est pas dilaté et n'a pas subi de dégénérescence graisseuse appréciable.

Le foie est légèrement rouillé. A la coupe, il ne présente ni nodule carcinomateux, ni sclérose. Histologiquement, on reconnaît la dégénérescence graisseuse de la région centrale du lobule; cette stéatose est moins intense dans la zone périportale.

La moelle fémorale est prélevée au milieu de la diaphyse

fémorale. Son tissu est homogène, rouge vif; la graisse a complètement disparu.

Un faible grossissement montre immédiatement que la préparation est remplie d'éléments figurés; la moelle osseuse est en pleine activité, mais, de place en place, on est surpris de rencontrer des amas cellulaires disposés en boyaux ou en placards plus ou moins réguliers. Ces amas sont disséminés dans tous les points de la préparation.

Un fort grossissement permet de préciser la nature de ces éléments anormaux. Il sont composés de cellules polyédriques, étroitement unies, dont la taille est le double ou le triple de celle des leucocytes. Leur noyau est nettement perceptible; il occupe presque toute la cellule. Des rares éléments offrent des figures de karyokinèse. Le protoplasme qui entoure le noyau n'est point granuleux. Dans l'intervalle des amas cellulaires, on retrouve les éléments de la moelle osseuse et ces éléments s'opposent nettement aux précédents par leur volume, leur forme et leur coloration. Ce sont surtout des *myélocytes* à gros noyau clair, vésiculeux et à granulations neutrophiles.

L'augmentation du nombre des éléments myéloïdes semble surtout porter sur les globules à noyau et leur pourcentage donne 18 % des cellules de la moelle osseuse; ce sont des normablastes. Un tiers seulement en est représenté par les mégaloblastes.

Les signes de destruction globulaire sont peu marqués au niveau de la moelle.

En résumé, ce sont de beaucoup les myélocytes granuleux qui dominent; en particulier, les éosinophiles, mais proportionnellement, *il existe un nombre anormal d'hématies nucléées.*

Cette réaction myéloïde coexiste avec la présence d'amas cellulaires volumineux qui, par leurs caractères, rappellent en tous points les éléments néoplasiques que nous avons décrits dans la paroi de l'estomac cancéreux.

La rate est hypertrophiée. Son poids atteint 600 grammes. La particularité histologique de cette rate hypertrophiée est l'existence d'une réaction myéloïde très nette, répartie sur toute l'étendue des coupés. Les follicules participent pour

une très faible part à cette réaction. Les cellules qui les constituent sont, en majeure partie, des lymphocytes; ils contiennent un petit nombre de macrophages, mais, si l'on retrouve parmi leurs éléments quelques rares polynucléaires, on observe surtout, en leur centre, des myélocytes basophiles.

Les cordons cellulaires présentent une hypertrophie réactionnelle, qui porte sur tous les éléments de la série myéloïde. On reconnaît facilement des myélocytes neutrophiles; ce sont les plus nombreux. De forme irrégulière, ils offrent un gros noyau arrondi, vésiculeux. Les polynucléaires neutrophiles sont également en grand nombre.

Les myélocytes éosinophiles semblent multipliés.

Les hématies nucléées sont plus rares que les éosinophiles. Ce sont des normoblastes.

En résumé, l'intensité de la réaction myéloïde, contrastant avec l'absence relative de sidérose et de macrophagie, caractérise surtout l'examen du tissu splénique.

Ganglions. — Absence de macrophagie et de surcharge pigmentaire; mais la réaction myéloïde paraît ici douteuse.

OBSERVATION VIII

(Observation résumée de KURPUWEIT,
Deut. Arch. f. Klin. Med., 1903)

Homme de 42 ans. Du 3 au 10 février 1903.

Depuis 6 mois, diminution de l'appétit, douleurs de l'estomac, quelques vomissements. Il y a 4 semaines : hématurie.

Affaiblissement et faiblesse marquée.

Cachexie intense, léger ictère, œdème des parties déclives.

Température normale. Pouls 90, régulier.

Foie gros, rate normale. Urines, indican en grande quantité.

Examen du sang (peu avant la mort) :

Hémoglobine	60 %
Globules rouges	4.320.000
Globules blancs	19.700

Polynucléaires	86 %
Mononucléaires	3
Lymphocytes	6,2
Eosinophiles	0,7
Myélocytes	4

Sur 400 leucocytes, 3 normoblastes, pas de mégaloblastes.

Autopsie. — Cancer de l'estomac et cancer nodulaire du foie, avec nombreuses métastases dans les ganglions de l'abdomen, du cou et du thorax.

Rate non augmentée de volume, 14 cm. × 9 cm. × 4 cm. 5, rouge sombre.

Vertèbres. — La moelle osseuse de la deuxième vertèbre lombaire montre une substance grise en forme de coin.

Examen histologique. — Frottis de substance hépatique. On voit des globules rouges, des polynucléaires, des lymphocytes et quelques myélocytes neutrophiles.

Les ganglions lymphatiques envahis par les métastases cancéreuses, laissent voir sur frottis, à côté des cellules cancéreuses qui présentaient des noyaux, les uns arrondis, les autres irréguliers, des éléments du sang et de rares myélocytes neutrophiles.

De même, la moelle contenait de nombreuses grosses cellules arrondies, sans noyau, nettement différenciées (cellules cancéreuses). Les globules rouges étaient de taille très irrégulière; normoblastes et mégaloblastes.

Dans la moelle des côtes, il n'y avait pas de cellules cancéreuses, mais on y a vu un mégaloblaste, avec figure de karyokinèse.

Dans la moelle des vertèbres, on voit de nombreux foyers de cellules cancéreuses. Les parois osseuses sont en grande partie nécrotiques.

II. — *Observations de splénomégalie avec anémie et myélémie sans néoplasme osseux.*

OBSERVATION IX

(Observation résumée de VON JACKSCH)

Jeune fille de 24 ans. Début de la maladie en février 1900, par des douleurs rhumatoïdes dans les mains, les pieds et les talons.

23 juillet. — A son entrée à l'hôpital, la malade est très pâle, les muqueuses sont décolorées. Rate énorme, atteignant la fosse iliaque droite. Foie normal, les ganglions ne sont pas augmentés de volume.

Aux points douloureux, on constate que certains os sont gonflés et douloureux. Du 10 août au 4 décembre, le processus morbide atteint le calcaneum, les membres supérieurs et inférieurs, quelques phalanges métacarpiennes et métatarsiennes, le manubrium et les côtes. L'examen aux rayons Röntgen confirme l'examen clinique et montre des altérations périostiques ; il s'agit ou bien de prolifération sous-périostée ou de processus destructif partant du périoste et envahissant la moelle osseuse.

La fièvre s'allume et devient intermittente.

Le 9 décembre. — Abondante hémorragie nasale. Pas d'albumine dans les urines qui contiennent peu de phosphates et de l'acide urique en abondance.

Les hémorragies nasales se répètent plusieurs fois dans le mois de décembre ; la diarrhée s'établit ; sueurs abondantes.

Amélioration sensible vers la fin de décembre. Les douleurs osseuses disparaissent presque entièrement ; mais le gonflement persiste, l'œdème et les épistaxis reparaissent.

La malade tousse ; toutefois, l'examen des crachats ne révèle pas de bacille de Koch.

Le 4 février : Escharre sacrée.

Le 8 février : A ce moment, la température oscillait entre 36°5 et 38°. Le poids de la malade était :

Le 19 décembre, de 43 kilos;

Le 29 décembre, de 44 kilos;

Le 18 janvier, de 46 kilos.

Le 1^{er} février, de 54 kilos.

Cette augmentation apparente de poids paraît être causée par l'œdème.

L'examen du sang a donné les résultats suivants :

	23 Juillet	6 Novembre	4 Décembre	15 Décembre	21 Janvier	28 Janvier
Globules rouges.	5.380.000	3.100.000	2.460.000	2.600.000	1.570.000	1.300.000
Globules blancs..	38.400 *	18.000	15.200	23.000	41.000	45.000
Rapport des blancs aux rouges				1 p. 118	1 p. 38	1 p. 28
Polynucléaires ..		68,8	64,8	61,4	56,18	45,26
Lymphocytes ...		24,2	19,7	21,6	19,86	24
Mono-neutrophiles		6,7	14,5	21,6	21,36	29,6
Poly-éosinophiles		0,3	0,7	0,25		
Mono-éosinophiles			0,3	0,75	0,6	1,48

Des normoblastes et des mégaloblastes furent constatés en grand nombre dans toutes les préparations.

En résumé, les lésions du sang peuvent se résumer ainsi :

Globules rouges. — Chute progressive; augmentation considérable du nombre des normoblastes, polychromasie intense.

Globules blancs. — Neutrophilie mononucléaire marquée et progressive accompagnée d'éosinophilie mononucléaire faible, mais également progressive; diminution du nombre des polynucléaires. En ce qui concerne la leucocytose totale le chiffre trouvé d'abord relativement considérable, s'abaisse en décembre, pour remonter brusquement à la fin de janvier et atteindre 70.000 quelques jours avant la mort, en même temps que le rapport des globules blancs aux rouges n'était plus que de 1 p. 13.

Autopsie : Examen macroscopique. — Epanchement pleural et péricardique. Tuberculose ancienne du sommet des poumons. Ganglions augmentés de volume au niveau du cou, des bronches, du mésentère.

Foie. — 3.700 grammes.

Rate. — 2.750 grammes. Capsule épaissie, parenchyme dur, gris rosé, infractus.

Reins. — Très pâles.

Moelle des os. — Gris rosé, molle; hyperostoses nombreuses au niveau desquelles le périoste est épaissi et adhérent; le tissu néoformé plonge en plusieurs endroits dans l'os et peut rétrécir le canal médullaire (radius), ailleurs il y a sclérose.

Examen microscopique : Foie. — Les cellules du parenchyme semblent normales, dans les vaisseaux se voient des hématies nucléées et de nombreux gros leucocytes mononucléaires.

Rate. — Hyperplasie lymphatique, nombreux mononucléaires volumineux analogues à ceux du foie.

Moelle des os. — Très nombreux mononucléaires granuleux, peu de myéloplaxes.

Reins. — Normaux.

La coloration par le triacide d'Ehrlich a donné les résultats suivants :

Ganglions (frottis). — Presque tous les leucocytes ont les caractères des mononucléaires neutrophiles; pas d'éosinophiles.

Moelle osseuse (frottis). — Dégénérescence neutrophile presque complète.

Rate (frottis). — Dégénérescence neutrophile presque complète.

OBSERVATION X

(Observation de P.-E. WEIL et CLERC)

Mme B..., âgée de 68 ans, n'a d'autres antécédents pathologiques dignes d'être notés qu'une dyspepsie ancienne et des accès de lithiase biliaire, dont l'un s'est compliqué d'ictère.

Le 11 mai 1902, elle accuse des malaises et des douleurs épigastriques. L'exploration de l'abdomen révèle alors, pour la première fois, une tuméfaction considérable de la rate, qui descend assez bas dans le flanc droit et est notablement

indurée. Le foie, très gros, descend au-dessous de l'ombilic. Mais il n'est ni dur, ni bosselé. Pas d'ictère, pas d'ascite. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Fièvre, abattement, anorexie.

Le 16 mai. — Tuméfaction d'un ganglion cervical ; les jours suivants, de nouveaux ganglions se tuméfient et deviennent douloureux dans les aisselles et les aines ; la langue devient sèche et noirâtre.

Le poumon se congestionne.

Puis, les adénopathies rétrocedent.

Mort le 5 juin, par collapsus cardiaque, survenu rapidement dans le cours d'une broncho-pneumonie. On aurait hésité entre le diagnostic de cirrhose biliaire avec splénomégalie et de sarcomatose généralisée.

Examen du sang le 5 juin

Globules rouges	2.460.000
Globules blancs	12.000
Polynucléaires neutrophiles	18,89 %
Lymphocytes	49,33
Grands mononucléaires	21,73
Mononucléaires neutrophiles	8,45
Polynucléaires basophiles	0,66
Eosinophiles	0,89
Globules rouges nucléés : 10 pour 100 leucocytes, dont : 7,5 normoblastes 2 normoblastse en caryokinèse 0,15 mégablastes.	

OBSERVATION XI

(Observation de P.-E. WEIL et CLERC,
concernant un nourrisson)

Maurice V..., 14 mois. Entré à l'hospice des Enfants assistés, le 14 juillet 1902, il présente de la diarrhée, avec un état général très mauvais. Pas de renseignements. L'enfant est extrêmement pâle ; ses lèvres, ses muqueuses sont déco-

lorées ; température 38°6. L'examen du squelette montre diverses déformations dues au rachitisme : le thorax est évasé, les côtes portent à leur extrémité antérieure des nodosités en chapelet. Les tibias sont légèrement incurvés, avec gonflement des épiphyses supérieures. La grande fontanelle est largement ouverte, et il semble que l'enfant ait un peu d'hydrocéphalie.

A l'auscultation, on constate seulement une respiration rude, un peu soufflante.

Dans l'abdomen, on sent une rate énorme, descendant dans la fosse iliaque gauche et qui dépasse la ligne médiane de deux travers de doigts. L'organe n'est pas déformé, sa consistance est ferme ; son bord tranchant antéro-inférieur est nettement perçu. La surface de matité sur la paroi est de 18 centimètres dans le diamètre vertical, de 10 centimètres dans le diamètre horizontal.

Le foie est un peu augmenté de volume et son bord inférieur dépasse les fausses côtes d'un travers de doigt.

La palpation des aînes, des cuisses, du cou révèle la présence de petits ganglions, du volume d'un pois ; ceux des aisselles sont un peu plus gros, de la taille d'une noisette environ. Il n'y en a point dans le creux poplité, ni au niveau de l'épitrochlée.

L'enfant a eu 5 selles le 15 juillet.

16. — On constate un coryza purulent ; dans le jetage, on trouve, avec les leucocytes du pus ordinaire, de nombreux diplocoques d'aspect banal.

Les selles examinées ne montrent pas d'œufs ni de parasites intestinaux.

La rate est ponctionnée ; les divers milieuxensemencés avec le produit de la ponction restent stériles.

17. — La pâleur du malade augmente. Le jetage est moins abondant. Le ventre grossit, mais les dimensions de la rate n'ont point changé.

19. — L'enfant est très abattu. Les selles sont fréquentes, de couleur verte, striées de sang. Température, 38°,8.

A l'auscultation, on entend des râles sibilants à la base droite.

20. — Selles abondantes, sanguinolentes. Ecoulement purulent par l'oreille droite. Pas de modifications de la respiration. Température : 39°-39°,4.

22-23. — Vomissements et diarrhée. L'enfant dépérit à vue d'œil et pâlit. Les ganglions diminuent et la rate semble se rétracter.

26. — Mort.

Examen du sang

	15 Juillet	18 Juillet	19 Juillet	23 Juillet
Globules rouges ..	3.317.000		3.220.000	
Globules blancs ..	15.000	10.000	12.000	28.000
Polynucléaires	37,6	52,4	9,0	36,4
Mononucléaires	42	25,2	41,0	27,2
Grands mononucl. .	7,6	4,8	6,66	6,0
Forme des transi- tions neutroph. .	5,6	9,2	21,33	14,8
Mononucl. neutr. ..	5,6	6,8	16,99	12,8
Cellules de Türk..	0,8	0,8	1	0
Eosinophiles	0,8	0,4	0,33	2,8
Globules rouges nu- cléés p. 100 leuc.	12,8	2,8	3,66	2
av. normoblastes	9,8	0	2,44	1,5
av. mégaloblastes	3,6	1,4	1,22	0,5

Poïkilocytose marquée (hématies en bissac, en massue, en larmes), polychromatophilie.

Parmi les hématies nucléées, un certain nombre sont en caryocinèse, ou présentent plusieurs noyaux, ou des noyaux bourgeonnants.

Un certain nombre de polynucléaires ont perdu leurs granulations neutrophiles.

L'augmentation des leucocytes a coïncidé avec la fonte des ganglions et de la rate.

AUTOPSIE. — Rate, 105 grammes. Ses dimensions sont de 11 centimètres sur 6 cm. 5. Elle est rouge violacé, sa capsule est un peu épaisse.

Foie. — 265 grammes. Pas d'altérations macroscopiques.

Reins. — Gros et pâles. Pèsent ensemble 64 grammes.

Poumons. — Lésions de broncho-pneumonie aux bases. Pas de tuberculose. Pas d'hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques.

Thymus. — 5 grammes, rosé.

Tube digestif. — Hémorragie de la muqueuse gastrique. Rien à signaler dans l'intestin grêle ; lésions de folliculite dans le gros intestin, au-dessus du cæcum et au niveau du rectum. Pas de ganglions mésentériques.

Encéphale. — 800 grammes. Dilatation du ventricule droit.

Ganglions. — Dans l'aisselle et les aines, les ganglions sont rosés, petits.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Foie.* — Architecture normale. Les cellules hépatiques semblent saines.

Rate. — Architecture normale. Les tuniques des vaisseaux sont légèrement épaissies. Les corpuscules de Malpighi sont hypertrophiés ; on y trouve, outre les lymphocytes, quelques polynucléaires neutrophiles et des globules rouges. La pulpe renferme beaucoup d'hématies dans et hors les vaisseaux. Elle a subi une transformation myéloïde intense. Présence de mononucléaires non granuleux et granuleux. Les hématies nucléées, moins nombreuses que dans la moelle, sont des mégaloblastes ou des normoblastes à plusieurs noyaux.

Moelle osseuse. — La moelle du fémur constitue un tissu plein, formé de cellules mononucléées, granuleuses en majeure partie, et de mononucléaires non granuleux, analogues aux lymphocytes. Pas de lésions dégénératives. Nombreuses figures de caryocinèse. Pas de lésions vasculaires. Les hématies nucléées, surtout de type monoblastique, et les mégalocaryoblastes sont abondants.

Ganglions. — Architecture normale. Capsule épaisse. Pas de sclérose de la pulpe, qui a subi la dégénérescence myéloïde. Sus les frottis, on trouve des hématies nucléées.

Thymus. — On trouve une transformation myéloïde aussi marquée que celle de la rate. Les globules rouges nucléés sont des normoblastes.

CHAPITRE III

Le syndrome splénomégalique avec anémie et myélémie Clinique — Hématologie

•

Nous avons dit, au début de ce travail, qu'il s'agissait de l'avis de beaucoup, non pas d'une entité morbide, mais d'un syndrome formé d'un ensemble de signes cliniques et hématologiques communs, avec quelques variantes, cependant, à toutes les observations, quelle que soit l'étiologie ou la pathogénie invoquée.

Nous étudierons cet ensemble clinique en faisant remarquer, au passage, les caractères particuliers, dans le cas où le cancer, par ses métastases médullaires, constitue le substratum étiologique du syndrome.

I. — *Etude clinique.*

L'âge est variable; un seul malade était âgé de 10 ans; trois de 24 à 28 ans; cinq de 40 à 50 ans; une observation concernait une femme de 68 ans; il exis-

te, enfin, quelques observations, où il s'agit de nourrissons.

Les deux *sexes* sont également frappés.

Ni la syphilis, ni l'alcoolisme, ni les mauvaises conditions hygiéniques ne peuvent être invoqués avec vraisemblance. Von Jacksch a inutilement essayé de cultiver le sang de sa malade.

Début. — Presque toujours, l'affection débute insidieusement. Ce sont des malades qui perdent leurs forces progressivement, éprouvent une lassitude extrême et s'essoufflent facilement. Il existe souvent une sensation de pesanteur ou bien une vague douleur au niveau de l'hypochondre gauche. Cet état peut durer plusieurs* jours, aussi bien que plusieurs mois.

A la période d'état. — L'aspect du malade est presque toujours le même, la *pâleur* de la face est intense, parfois tirant sur une teinte jaunâtre; parfois, il y a un peu de bouffissure des paupières. La décoloration des muqueuses peut atteindre un degré extraordinaire.

Les *hémorragies* sont assez fréquentes. Deux malades avaient des épistaxis assez abondantes; une, des hémorragies gingivales; une autre, des hémorragies du fond de l'œil; une autre, des métrorragies alternant avec des épistaxis. Jamais, il n'y a eu de diathèse hémorragique généralisée.

Les *bruits du cœur* sont affaiblis, les souffles fréquents, les veines du cou sont aussi souvent le siège de bruits anormaux, ainsi qu'il en existe dans les diverses anémies.

La rate est toujours augmentée de volume, parfois d'une manière très notable, mais le plus souvent, telle, que c'est le premier symptôme qui attire l'attention. A la palpation de l'abdomen, l'extrémité inférieure de l'organe, descend notablement au-dessous du rebord costal, parfois jusqu'à la crête iliaque gauche et même, dépassant la ligne médiane, peut plonger dans la fosse iliaque droite. La surface splénique est lisse, la forme de l'organe conservée. La palpation provoque de la douleur et révèle une augmentation de la consistance qui va jusqu'à l'induration.

Le foie peut être augmenté de volume (8 fois sur 12), pour Weil et Clerc, et dépasser de trois doigts le rebord des fausses côtes, mais cette hypertrophie outre qu'elle n'est pas constante, reste inférieure, toutes proportions gardées à celle de la rate qui constitue le symptôme prédominant. L'ascite n'est survenue qu'une fois et à la période terminale.

Les *ganglions* ne sont pas tuméfiés ou, quand ils le sont, en aucun cas, ils n'atteignent les dimensions comparables à celles observées dans la leucémie lymphatique.

Les os ne sont en général pas douloureux. Dans l'observation de Von Jacksch que nous rapportons (Obs. ix), ces douleurs osseuses furent remarquables par leur intensité, comme par leur généralisation. Les rayons X décélèrent d'ailleurs des lésions périostées. Dans les observations où le cancer est en cause par ses métastases médullaires, les douleurs sont aussi de première importance.

Kurpjuweit, Frése, Marcorelles, Parmentier et Cha-

brol insistent sur ce point et nous-mêmes y reviendrons plus loin. La douleur pouvant même s'accompagner de parésie musculaire, dit Kurpjuweit et notre Obs. 1 le montre bien. Bien plus, Kurpjuweit parle d'une malade qui a présenté à la suite de métastases médullaires des fractures spontanées et la palpation permettait de sentir les noyaux secondaires.

Les *urines* contiennent parfois des traces d'albumine. L'analyse complète n'a été publiée que par Von Jacksch, qui a constaté une diminution notable des phosphates; l'acide urique, en revanche, existait en abondance.

Quant à la *fièvre*, elle est très variable et peut manquer; en tout cas, elle ne présente pas de caractère spécial.

Ainsi donc, le tableau clinique est dominé par l'*anémie* et la *splénomégalie* avec parfois, dans le cas où le néoplasme a des métastases médullaires : des *douleurs osseuses* : tableau intéressant, mais qui n'a rien de pathognomonique.

C'est l'*examen du sang* qui va nous donner la signature véritable du syndrome, qui représente à lui seul la troisième branche du trépied symptomatique.

II. — *Examen hématologique.*

Les *globules rouges* sont toujours en nombre inférieur à la normale. Le chiffre le plus bas fut celui de 245.000 par millimètres cube ; dans trois cas, ce chiffre fut inférieur à 1.000.000 (Von Jacksch : 990.000; Frése : 681.000) ; dans six cas, au-dessous de 3.000.000

(Parmentier : 1.040.000; Obs. 1 : 1.400.000; Schleip : 1.084.000; Lannois : 1.800.000); dans deux cas, au-dessus de 3.000.000 (Osler et Jackson) ; mais il s'agissait de malades chez lesquels les symptômes restèrent atténués et dont l'état s'améliora.

Les *globules rouges* sont souvent pâles et se colorent mal par les réactifs acides ou se colorent d'une façon hyperchromée.

Leurs déformations sont constantes : poïkilocytose et anitocytose. La polychromatophilie est fréquente. Ces altérations des globules rouges adultes sont importantes pour Weil et Clerc.

Les *globules rouges nucléés* existent constamment et en nombre toujours considérable. Sur dix cas, où leur énumération fut exactement pratiquée, une fois on en comptait 20,8 par millimètre cube; une fois, 80,3; deux fois, plus de 20 ; quatre fois entre 300 et 600 ; une fois, 1.200 ; une fois, 5.914 (Jawein).

S'il faut en croire Strumpel, Wolfer parle de 25.900 globules rouges à noyaux par millimètre cube. Houston mentionne 20 % d'hématies nucléées.

Nœgeli déclare que les trois quarts d'hématies nucléées sont des normoblastes. Ces hématies nucléées sont de plusieurs types. Les normoblastes prédominent d'ordinaire, mais les mégalo blastes se rencontrent en grand nombre, comme dans l'anémie pernicieuse.

Très rarement, il existe une *leucocytose* manifeste. Le chiffre le plus haut fut de 38.400 par millimètre cube, mais redescendit bientôt à 15.200, pour remonter à 70.000 avant la mort. La plupart du temps, leur nombre oscille entre 12.000 et 15.000 ; deux fois, il

y a eu tendance à la leucopénie (2.400 Hamel, 2.772 Jawein). La présence de formes leucocytaires anormales est constante, et pour P.-E. Weill et Clerc, c'est, avec le grand nombre d'hématies nucléées, la caractéristique hématologique de la maladie.

Les *myélocytes neutrophiles* sont constants. Une fois, la proportion était de 1,5 pour 100 leucocytes ; cinq fois, de 3,5 à 7 ; quatre fois, de 14 à 15 ; une fois, de 29,26 (von Jacksch).

Les *myélocytes éosinophiles* ont été signalés dans trois cas. Leur proportion était faible et oscillait entre 0,2 et 0,5 pour 100.

Des *myélocytes à granulations basophiles* ont été signalés une fois (P.-E. Weill et Clerc).

Les *polynucléaires neutrophiles* sont en nombres très variables, mais souvent inférieurs à la normale. Dans un cas, on en comptait 18 pour 100, cinq fois moins de 50 pour 100, deux fois moins de 70 pour 100. Dans le cas de Türk, plus de 7 pour 100 ; les nombreuses embolies microbiennes trouvées à l'autopsie attestent l'existence d'une infection secondaire, ayant pu déterminer la polynucléose.

Les *polynucléaires éosinophiles* ne subissent presque jamais d'augmentation, pourtant il en est ainsi dans une observation d'Aubertin et Labbé.

Les *polynucléaires basophiles* gardent une proportion normale.

Les *lymphocytes* sont presque toujours supérieurs à la normale et peuvent même prédominer : 59 pour 100 dans une observation de P.-E. Weill et Clerc.

Les *grands mononucléaires* sont également plus nombreux que normalement.

La présence des *grands mononucléaires basophiles non granuleux* (*cellules de Türk*), de 1 à 24 pour 100, est notée par Arneth chez le malade de Leube.

L'étude des hémato blastes a été faite exceptionnellement. Dans l'observation de Parmentier et Chabrol, leur nombre était normal.

En dehors de ces caractères cytologiques proprement dits, Vaquez et Aubertin parlent de la diminution du taux de l'hémoglobine.

Nous ne parlerons pas des propriétés biologiques du sang (*hémolysines*). Ces recherches n'ont été faites que dans un petit nombre de cas. Il est probable d'ailleurs que dans le cas où le néoplasme était en cause, il ait été possible de prouver l'action hémolytique des extraits cancéreux (Bard, 1901), en retrouvant soit l'isolysine, soit l'hétérolysine, dans le sang de ces cancéreux.

Quoiqu'il en soit, au point de vue *hématologique*, le critère de ce syndrome nous est fourni par la forte réaction myéloïde. Mais si, dans la leucémie, cette réaction porte surtout sur les myélocytes, si, dans l'érythrémie, elle porte sur les globules rouges normaux ; ici, c'est sur les deux séries rouge et blanche que la réaction s'extériorise, avec une prédominance sur les globules rouges nucléés la plupart du temps, mais avec toute une série de transitions dans le dosage quantitatif de ces éléments qui nous font passer insensiblement, pour suivre Aubertin, de la *myéломatose hémocytaire subleucémique* à la *myéломatose hémoglobique suberythrémique*.

De plus, comme nous le verrons plus loin, c'est dans l'étude du nombre des globules rouges nucléés qu'on peut trouver une présomption en faveur de l'origine néoplasique du syndrome.

Quoiqu'il en soit, ce tableau clinique de splénomégalie avec anémie, signé par la myélémie, tel qu'il se présente à la période d'état, ne va pas tarder à évoluer de façon irrémédiable.

Il sera difficile de préciser la durée de l'affection. Son évolution est le plus souvent rapide et fatale.

Pour RIEUX, la transformation en anémie pernicieuse est, a priori, logique. Von Jaksch dit qu'elle se transformerait en leucémie vraie. Quoiqu'il en soit, la mort survient assez vite, en quelques mois, dans le marasme, avec cachexie. Plusieurs fois, le collapsus cardiaque a été noté. Des complications terminales infectieuses peuvent se produire et hâter l'évolution. De même, les généralisations cancéreuses aux autres viscères permettent d'affirmer l'évolution fatale rapide qu'elles accélèrent.

En dehors du néoplasme généralisé, contre lequel nous ne pouvons rien, sommes-nous désarmés et devons-nous assister en spectateur à l'évolution inexorable du syndrome hématologique.

AUBERTIN et LABBÉ ont traité un cas analogue chez l'enfant, sans cause néoplasique, par le benzol. Ils ont vu s'abaisser le nombre des globules rouges nucléés et diminuer le volume de la rate. L'anémie disparut peu à peu. Ces auteurs ont pu agir sur la prolifération myéloïde de la rate, sans léser les globules rouges normaux.

Nous-même avons essayé la *thoriumthérapie* par inhalation, mais notre malade n'a pu faire qu'une séance.

Il faut bien redire, en terminant, que lorsque ce syndrome sera d'origine néoplasique, la thérapeutique de cet ordre ne pourra avoir qu'une valeur morale ou symptomatique.

CHAPITRE IV

Diagnostic

La réunion de ces manifestations cliniques et de ces modifications hématologiques nous montre bien que le **DIAGNOSTIC POSITIF** sera extrêmement facile, quand, après la double constatation de *splénomégalie* et d'*anémie*, nous aurons fait pratiquer un examen hématologique qui nous donnera, à côté de la diminution du nombre des globules, la réaction myéloïde d'un type spécial, sans hyperleucocytose, avec non seulement l'apparition de quelques *myélocytes*, mais aussi et surtout de *nombreux globules rouges nucléés*.

Ce syndrome hématologique est suffisamment schématique pour ne prêter à aucune confusion. Mais n'oublions pas cependant qu'il peut subir des modifications qualitatives dans le nombre des hématies nucléées, et celui des myélocytes, dans un sens ou dans l'autre, pour prêter à discussion dans les

cas limites et susciter en même temps une discussion pathogénique intéressante.

Aussi, nous semble-t-il indispensable de rappeler en quelques lignes le diagnostic différentiel.

Diagnostic différentiel.

Nous éliminons d'emblée un certain nombre de diagnostics toujours faciles, nous réservant d'insister davantage sur le diagnostic avec certaines anémies graves d'une part, et d'autre part avec certaines leucémies.

Il est évident que la *chlorose* même intense ne peut être confondue avec ce syndrome hématologique.

De même, certaines splénomégalias ne peuvent ressembler que d'assez loin à notre tableau clinique et hématologique. Nous ne citerons que pour mémoire la *dégénérescence amyloïde de la rate* au cours des infections chroniques. Les splénomégalias en rapport avec certaines affections hépatiques : cirrhose, ictère, qui ne sont qu'une partie d'un syndrome morbide.

Les *splénomégalias infectieuses et parasitaires* seront à diagnostic facile au cours de la typhoïde, au cours du *paludisme*, où les antécédents, le teint spécial du paludéen, l'examen du sang avec sa leucocytose lymphocytaire, avec la présence de pigment mélanique et parfois de l'hématozoaire viennent signer de façon indiscutable l'étiologie.

Le *kyste hydatique de la rate* ne revêt jamais cet aspect clinique ; à noter cependant une légère polynucléose avec *éosinophilie*.

La *syphilis de la rate* peut donner une splénomégalie considérable, avec anémie. La formule hémato-logique n'a rien de particulier. Le diagnostic se fera par la recherche des stigmates et les antécédents de l'infection.

La splénomégalie de la *tuberculose splénique* s'accompagne parfois de cyanose, parfois d'anémie. L'existence de la polyglobulie et de la cyanose sera un symptôme différentiel de premier ordre.

Dans la forme anémique, on constatera, jointe à une leucocytose polynucléaire, une certaine éosinophilie (3 à 4 pour 100) ; on n'y trouve pas d'hématies nucléées. On pourrait encore rechercher l'existence de l'agglutination du bacille de Koch, pratiquer l'épreuve de l'injection de tuberculine. On s'efforcera de dépister soigneusement dans tous les viscères une tuberculose récente ou ancienne.

Il faudra se rappeler de toutes les modifications sanguines que peut apporter la tuberculose des organes hématopoiétiques. Roque, Cordier, Rebattu ont ici à Lyon insisté sur l'érythrémie de la tuberculose splénique, sur les splénomégalies avec érythrémie et lymphadénie d'origine tuberculeuse.

Les splénopathies chrouiques : l'*épithélioma primitif de la rate* ou maladie de Gaucher, dont le diagnostic clinique n'est pas très facile. Cette maladie détermine une certaine anémie, mais les réactions leucocytaires y sont peu marquées.

Le diagnostic sera facile encore, bien que le tableau clinique puisse prêter à confusion, au moins à certains stades évolutifs de la *maladie de Banti*. Mais la

formule cytologique vient lever les doutes avec sa leucopénie, avec sa pauvreté réactionnelle, aussi bien dans le domaine de la série rouge, que dans celui de la série blanche. En outre, l'entrée en scène de la glande hépatique, l'apparition de l'ascite ne laissent plus aucun doute.

Il reste maintenant à discuter le diagnostic avec les leucémies d'une part et certaines anémies graves d'autre part.

Les *leucémies* d'abord sont, dans leur forme aiguë et lymphoïde, d'un diagnostic évident, même dans la *leucémie lymphoïde à type splénique pur*. Dans la leucémie myéloïde, si le tableau clinique prête à confusion, l'examen hématologique lève tous les doutes : le chiffre leucocytaire, extrêmement élevé, d'une part; la proportion étonnante de myélocytes lancés dans la circulation d'autre part, schématisent cette affection.

Mais il n'en est pas toujours ainsi, et si nous nous reportons à la classification de Ménétrier et Aubertin, nous nous rendrons compte que la *myélomatose leucocytaire subleucémique*, avec sa splénomégalie, sa myélémie et son chiffre leucocytaire peu élevé ou même abaissé, sera, en temps que *leucémie myéloïde fruste*, d'un diagnostic différentiel plus difficile. Autant le diagnostic avec la leucémie myéloïde typique sera facile, autant il sera délicat, soit avec les leucémies myéloïdes frustes, soit avec les pseudoleucémies, myélomatoses, myélosarcomatoses ou même myélomes multiples des os (Rabber), où si, le plus souvent, la formule sanguine ne prête pas à discus-

sion, parfois elle peut simuler notre tableau hémalogique.

De même, dans les *anémies graves*, dans l'*anémie pernicieuse progressive*, le tableau clinique est différent, avec ses hémorragies, avec sa splénomégalie moins accusée; sa formule leucocytaire différente avec sa leucopénie lymphocytaire, avec absence de myélocytose. Pour Ehrlich, la réaction nucléée est discrète ou nulle; si elle existe, elle est surtout mégaloblastique.

Mais ici aussi, si la splénomégalie n'est pas habituelle dans l'anémie pernicieuse, STRUMPELL a signalé un cas intermédiaire entre l'anémie pernicieuse et l'anémie splénique; KURPJUWEIT a insisté sur la réaction myéloïde de la rate observée parfois dans l'anémie de Biermer. Il est possible de voir une rate de 570 gr. (Scott), de 700 gr. (Fuchel), de 745 gr. (Jackson); mais ce sont, il est vrai, des exceptions.

Par ailleurs, si le chiffre de la réaction nucléée érythrocytaire ne dépasse point 5 %, c'est-à-dire 50 à 200 globules nucléés par millimètre cube, dans l'anémie de Biermer, elle aurait atteint, dans certains cas, 70 % (Chauffard et Labbé). Bezançon et Labbé auraient noté 6.000 à 10.000 hématies nucléées et 960 mégaloblastes par millimètre cube; Billings plus de 10.000. Ce sont là, il est vrai, des cas exceptionnels.

Il semble donc qu'aux cas limites le diagnostic soit extrêmement difficile entre le syndrome qui nous intéresse et soit entre certaines leucémies myéloïdes frustes, soit entre certaines anémies pernicieuses d'un type un peu anormal.

Mais au point où nous en sommes, il est permis de se demander si ce diagnostic différentiel est vraiment bien nécessaire, et si, comme nous le discuterons tout à l'heure dans la pathogénie, il ne doit pas se transformer pour ainsi dire en un diagnostic étiologique.

Diagnostic étiologique.

Il semble, en effet, que la discussion pathogénique qui se soulève réellement ne reste pas dans un domaine purement spéculatif ; si certains auteurs voient dans ce syndrome une *forme fruste de leucémie myéloïde*, s'ils veulent en faire une entité morbide, que ce soit l'anémie pseudo-leucémique du nourrisson ou l'anémie splénique myéloïde de l'adulte de Vaquez et Laubry, n'évoluant ni vers l'anémie perniciose, ni vers la leucémie myéloïde, il n'en reste pas moins vrai que, dans certains cas, elle peut rentrer dans le groupe des anémies dues au cancer, agissant par l'intermédiaire des métastases osseuses.

Pour certains auteurs, la présence d'un pourcentage de myélocytes plus grand que celui des hématies nucléées serait en faveur de l'*origine leucémique* de ce syndrome.

Il semble intéressant de chercher le *diagnostic de l'étiologie néoplasique*.

Pour MARCORELLES, au cours d'une anémie cancéreuse, l'apparition d'hématies nucléées serait en faveur d'une métastase osseuse. Pour PARMENTIER et CHABROL, il est permis, au cours d'une anémie cancéreuse, de soupçonner la métastase médullaire, lors-

qu'il existe des douleurs osseuses, lorsqu'une réaction myéloïde accusée, portant principalement sur les globules rouges à noyaux, vient s'associer à l'augmentation de volume de la rate.

Quels sont les signes qui, au cours d'un syndrome splénomégalique avec anémie et myélémie, nous feront reconnaître l'origine néoplasique ?

D'abord, c'est évident, la coexistence ou l'histoire antérieure d'une néoplasie viscérale, à rechercher soigneusement.

La formule hématologique peut donner quelques renseignements ; la présence d'un très grand nombre d'hématies nucléées, avec très peu de myélocytes, si l'on soupçonne un néoplasme, pourra faire pencher notre diagnostic en faveur de l'étiologie cancéreuse.

Mais c'est surtout l'apparition de *douleurs osseuses* qui doit faire penser aux métastases médullaires cause du syndrome.

Il existe évidemment parfois des douleurs osseuses sans néoplasme, telle l'observation de Von Jaksch que nous rapportons. Mais combien est frappante notre observation personnelle, où les douleurs étaient telles que, devant ces douleurs dues aux métastases osseuses, nous avons pu croire non seulement à un syndrome ostéomalacique, mais à une paraplégie douloureuse d'origine néoplasique.

Devant ce tableau clinique, l'apparition de *douleurs osseuses* doit faire rechercher avec soin la métastase osseuse : interrogatoire serré, pour dépister le néoplasme latent d'abord, puis étude radiographique et clinique du système osseux. Il est évident que,

notamment au point de vue métastase vertébrale, les renseignements radiographiques indiquées par Coste sont de première importance.

C'est ainsi qu'on pourra parfois affirmer la présence de noyaux médullaires secondaires, véritable substratum anatomo-physiologique du syndrome splénomégalique, avec anémie et myélémie d'origine cancéreuse.

CHAPITRE V

Anatomie pathologique

Nous étudierons successivement les lésions des organes hématopoiétiques, telles qu'elles ont été décrites par les auteurs, quelle que soit l'étiologie ou la pathogénie invoquée. Pui, nous décrirons les lésions constatées dans le cas où le néoplasme était en cause.

1. — *Lésions des organes hématopoïétiques quand le néoplasme n'est pas en cause.*

Les modifications sanguines décrites précédemment peuvent nous faire prévoir les altérations que nous trouverons à l'autopsie de ces malades.

La rate est toujours considérablement augmentée de volume. Le poids peut atteindre 2.750 grammes (von Jacksch) ; la forme générale est conservée. La consistance est augmentée, la capsule généralement épaissie. Les corpuscules de Malpighi, atteint d'hy-

perplasie, forment des nodules saillants. Dans une observation de P.-E. Weill et Clerc, de véritables noyaux de tumeurs marbraient le parenchyme.

Les examens microscopiques ont décèlé, quand ils ont été pratiqués, la transformation myéloïde complète ou bien incomplète, avec prédominance de normoblastes.

Michaelis a signalé la présence de nombreuses cellules géantes. A part un cas de P.-E. Weill, où le reticulum conjonctif est notablement épaissi, les auteurs ont presque tous insisté sur l'hyperplasie cellulaire de la rate, qu'on pourrait opposer à la prolifération fibreuse considérable notée dans d'autres splénomégalies.

Dans le cas de Parmentier et Chabrol, d'origine néoplasique, où la rate n'était pas envahie par le néoplasme, la rate hypertrophiée (600 gr.) présente à la coupe une teinte couleur chair ; à l'examen histologique, les follicules sont moins nets que normalement, augmentés de volume ; on y voit des lymphocytes, des polynucléaires et des myélocytes. La pulpe présente des cordons cellulaires qui présentent une hypertrophie réactionnelle qui porte sur tous les éléments de la série myéloïde : myélocytes neutrophiles surtout et hématies nucléées.

Ce qui caractérise cette rate, c'est l'intensité de la réaction myéloïde, avec absence relative de sidérose et de macrophagie.

La moelle osseuse, dont l'examen n'a pas toujours été pratiqué, dans la plupart des cas, présente l'aspect de la moelle fœtale. Cependant, dans d'autres,

on trouve, dans une observation de Dominici, une transformation néoplasique à type de tumeur maligne. Dans une observation de Jacksch, des hyperostoses nombreuses, au niveau desquelles le périoste est épaissi et adhérent ; le tissu néoformé plonge en plusieurs endroits dans l'os et peut rétrécir le canal médullaire (radius) ; ailleurs, il y a sclérose.

Pour RIEUX, la moelle rouge diffuente montre une prolifération remarquable, de la série hémoglobique, éléments nucléés, mégalo blastes, normoblastes et myélocytes. La réaction leucocytaire est, pour lui, secondaire. Aussi bien dans la rate que dans la moelle, il y a une réaction macrophagique marquée surtout sur les hématies (pigments ferrugineux, débris globulaires).

Ganglions. — Ils sont peu touchés, dans le cas de Türk, les groupes médiastinal et rétropéritonéal semblaient intéressés, leurs lésions étaient analogues à celles de la rate.

Arneth note l'abondance des lymphocytes, plus grandes que dans les autres organes hématopoïétiques.

Foie. — Dans l'observation de DOMINICI, il présente à la coupe des taches blanchâtres, marbrant le parenchyme, comme des noyaux de cancer secondaire.

L'hypertrophie est très inconstante ; dans le cas de von Jaksch, il pesait 3.700 grammes.

A l'examen microscopique, MICHAELIS décrit de nombreuses cellules géantes émigrées de la moelle. Dominici trouve une néoplasie formée par un feutrage scléro-alvéolaire, dans lequel on trouve les

mêmes cellules rondes lymphoïdes que dans les autres organes hématopoiétiques. TURK trouve des foyers de dégénérescence cellulaire, sous la capsule de Glisson, épaissie, des amas de petites cellules rondes. Pour RIEUX, chez l'enfant, dans ce syndrome, le foie garde un caractère fœtal.

Les autres organes n'offrent aucune lésion caractéristique. Les reins sont parfois sclérosés. Tixier y a noté la présence de formations myéloïdes.

Le myocarde est souvent mou et dégénéré.

Les voies digestives sont saines.

Türk signale, dans les viscères, de nombreuses embolies microbiennes, qu'il considère comme les témoins d'une infection secondaire.

En résumé, dans ces différentes observations, l'anatomie pathologique des organes hématopoiétiques met trois faits en évidence :

1° *Lésions constantes de la moelle osseuse*, se traduisant soit par une moelle fœtale, c'est-à-dire par une moelle rouge, avec prolifération des éléments du groupe myélogène et surtout de la série rouge, soit par un véritable enrichissement myéloïde.

2° *Splénomégalie*, avec hyperplasie portant aussi bien sur les éléments lymphocytaires que sur les éléments dits myélogènes, mais la réaction myéloïde est surtout marquée pour les éléments de la série rouge.

3° Enfin, pour certains auteurs, Tixier notamment, il serait possible de voir la réaction myéloïde quitter les organes hématopoiétiques et intervenir dans d'autres tissus.

II. — *Lésions des organes hématopoïétiques envahis par le néoplasme.*

La tumeur primitive, pour Parmentier et Chabrol, est, le plus souvent, gastrique. Les observations d'Epstein, Houston, Hirschfeld, notre Observation I montrent que le sein peut être en cause.

En dehors des tumeurs épithéliales, les tumeurs lympho-conjonctives ont été mises en causes (Obs. de Dominici).

Enfin, le néoplasme peut donner des métastases dans d'autres organes ; ainsi, notre Observation I, où la granulie pleurale, les caractères des métastases hépatiques font penser à l'inoculation par voie sanguine. La métastase ovarienne, citée par Dominici, est retrouvée, simple coïncidence, dans notre Observation I.

Mais ce sur quoi nous voudrions insister, c'est la présence d'éléments néoplasiques dans les organes hématopoïétiques.

Dans la moelle osseuse, les observations en sont multiples, et, dans certains cas, comme celui de Frese : bassin, vertèbres, côtes étaient envahis ; dans une autre observation, c'était le sternum. Kurpjuweit a vu l'envahissement de la colonne vertébrale. Dans ces cas, il s'agit de foyers durs et opaques, ou bien hémorragiques et diffluent, amenant une sorte de nécrose osseuse. Nous n'insistons pas sur le processus de destruction osseuse proprement dit et sur les divers aspects radiographiques signalés dans la thèse de Coste.

Frese a vu, sur l'os iliaque, des lésions ostéophytiques au-dessous desquelles on découvre la moelle osseuse rouge contenant des îlots de néoplasie blanchâtre.

Rappelons que, dans notre Observation I, les lésions médullaires étaient extrêmement étendues ; les corps vertébraux ramollis, mais non déformés, nous montraient à la coupe une moelle d'aspect jaunâtre, par endroit ramollis en une sorte de magma noirâtre, et en aucun point macroscopiquement on ne voyait de moelle rouge.

L'examen histologique, dans d'autres cas, est nécessaire pour montrer le petit nodule cancéreux, ou mieux, comme dans l'observation de Parmentier et Chabrol, quelques éléments cellulaires cancéreux au milieu de la moelle rouge.

Dans notre observation inédite, si l'aspect macroscopique ne montrait pas de moelle fœtale, histologiquement nous avons pu retrouver en un ou deux points, sur une coupe intéressant deux corps vertébraux entiers, des formations myéloïdes nettes, avec des myélocytes neutrophiles et éosinophiles avec des petits mononucléaires non granuleux, des globules nucléés normoblastes et mégaloblastes et quelques mégacaryocytes, enfin quelques traces de pigments dans des cellules mononucléées.

Le même aspect se retrouve dans la moelle fémorale, sternale, où il faut chercher au microscope un ou deux points d'hématopoïèse.

En somme, ce qui caractérise notre observation, c'est l'envahissement presque complet, par le pro-

cessus néoplasique, de toute la moelle osseuse. Il n'y a pas anhématopoïèse, il y a excitation cancéreuse de l'hématopoïèse, mais dans une forme déviée ; il y a dyshématopoïèse.

La *rate*, dans notre observation, est envahie par le néoplasme dans sa plus grande partie ; grisâtre, elle ne présentait aucun noyau macroscopique ; on y voyait quelques points blanchâtres, ressemblant aux granulations pleurales. Par place, de la sclérose, sans qu'on puisse deviner de saillie des corpuscules ; en d'autres points, elle conserve sa teinte normale.

L'examen histologique montre d'ailleurs qu'en certains points tout le parenchyme est remplacé par un stroma fibreux, contenant des éléments épithéliomateux, où on ne retrouve ni follicules ni cordons. En d'autres endroits, on peut rencontrer, au milieu du néoplasme, des corpuscules très altérés où, en dehors des lymphocytes, on aperçoit quelques polynucléaires et des myélocytes éosinophiles. Enfin, sur une préparation correspondant en un point où la rate présentait une teinte rougeâtre, on a trouvé de grandes nappes formées par des globules rouges anucléés, des globules rouges nucléés de toutes tailles, des normoblastes, des mégaloblastes et des myélocytes. La prédominance des éléments de la série rouge était extrêmement nette.

Les *ganglions* que nous avons examinés nous ont montré l'envahissement néoplasique, mais pas de signe de réaction myéloïde nette. On a vu des nappes d'érythro-poïèse. Nous avons encore noté un ou deux myélocytes éosinophiles. Ce qui frappe avant tout,

dans ces ganglions, c'est la présence de macrophages et de substances pigmentaires extrêmement denses.

L'étude des modifications des organes hématopoïétiques atteints par le néoplasme peut donc se schématiser ainsi :

Destruction plus ou moins complète, parfois presque totale, du réservoir de l'hématopoïèse normale, la moelle osseuse, dégénérescence presque totale de cet organe de destruction globulaire et de néoformation qu'est la rate. Ce qui reste de fonctionnel dans ces deux organes présente une hyperplasie avec reviviscence anormale. Nous avons, non pas anhématopoïèse, mais dyshématopoïèse cancéreuse par la présence des métastases dans les organes hématopoïétiques.

CHAPITRE VI

Pathogénie

La discussion pathogénique devra s'efforcer d'éclaircir un certain nombre de points.

1° D'abord, de préciser la classification nosographique de ce syndrome.

2° De fixer le rôle de chacun des organes du système hématopoïétique dans la genèse des lésions sanguines et de préciser la cause des modifications des divers organes hématopoïétiques.

3° D'interpréter le rôle du néoplasme dans la pathogénie de ce syndrome.

I. — *Classification nosographique*

Cet ensemble symptomatique ne paraissait rentrer dans aucun des cadres connus : splénomégalie avec anémie, présence abondante de globules nucléés avec une myélocythémie peu marquée et surtout sans hyperleucocytose et une transformation myéloïde

dissociée ou complète des organes hématopoïétiques. Cette association hématologique et clinique n'alla pas sans dérouter les auteurs.

TURK publie son observation sous le titre de « Sarcomatose ». Les auteurs américains se contentent du terme vague d'anémie splénique.

JAWEIN, notant l'excessive abondance des hématies nucléées et la présence des myélocytes, écarte l'idée d'anémie pernicieuse, et rapprochant son cas de ceux observés par Von Jaksch chez le nourrisson, adopte le nom d'« Anemia splenica pseudoleucemica ».

MICHAELIS insiste simplement sur les particularités de la formule hémoleucocytaire.

HAMEL penche pour une forme spéciale de l'anémie pernicieuse.

LEUBE et ARNETH tendent à admettre une altération primitive de la moelle osseuse, mais Leube conclut prudemment qu'il faut se tenir sur la réserve et attendre de nouveaux documents.

FREUND accepte volontiers l'existence d'une lésion médullaire, pour expliquer la myélocythémie, mais ne veut pas se prononcer, par suite du manque d'autopsies.

Dans l'ensemble, au fur et à mesure des progrès des techniques hématologiques qui permirent de schématiser les types hématologiques des diverses affections des organes hématopoïétiques, les auteurs ont cherché :

Tantôt à rapprocher ce syndrome des *leucémies* ;

Tantôt des *anémies pernicieuses*, pour en faire une

entité morbide indépendante, classée dans l'une ou l'autre de ces grandes catégories.

Enfin, d'autres auteurs, et nous-même, insistant sur certaines modifications du système osseux dues aux tumeurs malignes, l'on fait rentrer dans l'ordre des manifestations des *néoplasmes osseux*.

P.-E. WEILL et A. CLERC, après avoir isolé le syndrome clinique, semblent n'avoir pas pris de parti et font un syndrome intermédiaire entre la leucémie myélogène et l'anémie pernicieuse, tout en lui gardant une place distincte.

Dans toutes les observations, on trouve des symptômes constants : la splénomégalie, l'anémie et la réaction myéloïde du sang. C'est l'union de ces trois symptômes, qu'ils placent au premier plan et qu'ils considèrent fondamentaux, qui constituent leur syndrome. Ils admettent que ce syndrome est créé par des lésions des organes hématopoïétiques et que ces lésions sont primitives. Il reste douteux, disent-ils, « que l'hyperplasie de la rate vienne compenser la destruction de la moelle ou son envahissement par la néoplasie ». Les lésions périostées, pour eux, sont surajoutées et ne sont qu'une complication du syndrome. « Les tumeurs périostées, signalées dans l'observation de Von Jaksch, ne semblent pas avoir été constituées par du tissu lymphoïde, mais bien par du tissu osseux véritable ; d'autre part, à notre connaissance, on n'a jamais observé, au cours d'une périostite, une splénomégalie contemporaine aussi considérable. » Ils font ainsi de leur syndrome une affection vraiment particulière, qui se rapproche à

la fois de l'anémie pernicieuse et de la leucémie myéloïde.

Les *anémies spléniques* forment un tout disparate, où deux symptômes sont caractéristiques (pâleur, grosse rate). Les lésions sanguines sont variables. On peut, en effet, dans les observations de splénomégalie avec anémie et myélémie, distinguer celles qui concernent la maladie de Banti, c'est-à-dire la splénomégalie suivie, quelque temps après, de cirrhose hépatique. Sénator propose de donner à cette affection l'ascite comme caractère clinique spécial et la lymphocytose comme lésion sanguine.

D'autres formes d'anémie splénique s'accompagnent aussi de lymphocytose, mais par leur évolution se rapprochent de la lymphadénie et de la leucémie lymphatique.

Dans d'autres cas, l'anémie splénique ne s'accompagne pas de modifications leucocytaires caractéristiques.

Enfin, dans une dernière catégorie, elle s'accompagne de la réaction myéloïde du sang.

C'est ainsi que, dans un article récent sur les anémies spléniques, Aubertin classe ce syndrome dans les *anémies spléniques avec myélémie rouge*.

Ceci, encore une fois, n'apporte rien de plus comme hypothèse pathogénique.

Pourtant, presque tous les auteurs ont été frappés de la *ressemblance* de ce syndrome avec la *leucémie myéloïde*, mais il existe des différences notables : tandis que la leucocytose quantitative dépasse 100.000 globules blancs, dans la leucémie elle n'oscille

guère qu'entre 10.000 et 15.000 dans nos observations. D'autre part, la proportion des globules blancs aux rouges ne subit pas la même élévation que dans la leucémie.

Le nombre des hématies nucléées et surtout des mégalo blastes est, chez nos malades, plus considérable. Enfin, les éosinophiles n'éprouvent pas de modifications sérieuses et les mastzellen ne s'écartent jamais de la normale.

Le cas de Von Jacksch se rapprochait toutefois de la leucémie par sa leucocytose progressive, qui atteignit le chiffre de 70.000 vers la fin de son évolution, tandis que la myélocytose se développait parallèlement. Au cas de Von Jacksch, on peut ajouter celui d'Hirschfeld et Alexander. Il s'agissait d'un malade présentant les signes de la leucémie myélogène, avec envahissement de tous les organes hématopoïétiques et une périostite multiple. Malgré une leucocytose croissante (30.000 à 64.000 leucocytes) et une quantité notable de myélocytes neutrophiles, on ne trouvait ni éosinophiles ni mastzellen.

Il peut exister, d'autre part, des cas de leucémie myélogène aleucémique en quelque sorte. Schwartz rapporte l'histoire d'un malade qui présentait, avec une énorme splénomégalie, une leucocytose variant de 40.000 à 24.000 globules blancs, où toutes les formes myélocytaires étaient observées.

Un tel fait forme un lien de transition entre nos cas et la leucémie myélogène, et P.-E. Weill et Clerc vont jusqu'à considérer notre syndrome splénomégalique comme une forme larvée pour ainsi dire de

la leucémie myélogène et, par ce fait, en font une description spéciale.

D'ailleurs, comme nous l'avons déjà dit, ce syndrome peut aussi bien être le tableau clinique de la myéломatose typique leucocytaire subleucémique de la classification de Ménétrier et Aubertin, la *leucémie myéloïde fruste* ne différant que par l'intensité des signes hématologiques de la leucémie vraie. Mais il ne s'agit pas, à proprement parler, de notre syndrome, car ici c'est la réaction myélocytaire qui domine, alors que les hématies nucléées sont en faible quantité. Il s'agit peut-être d'une forme de transition, mais qui n'est plus exactement dans le cadre de notre syndrome.

AUBERTIN et TIXIER sont revenus à plusieurs reprises sur ses rapports avec la leucémie.

Malgré l'interprétation donnée par Rieux, qui le classe dans les *pseudoleucémies myéloïdes* ou *myéломatose*, malgré Agasse-Lafont, qui le fait entrer dans le groupe des syndromes paraleucémiques, la situation nosographique, que donnent Aubertin et Tixier, peut-être inexacte, est sans aucun doute certainement schématique et séduisante. Tixier montre par une observation que le terme pseudoleucémie est inexact et que le critère anatomo-pathologique pour les séparer est insuffisant. Pour ces deux auteurs, le syndrome qui nous intéresse *serait à la série rouge ce que la leucémie myéloïde fruste est à la série blanche* ; ce serait la *myéломatose typique hémoglobique subérythémique* qui, à un degré de plus, donne, pour Ménétrier et Aubertin, la forme érythémique

ou maladie de Vaquez. Ainsi, le syndrome est rattaché aux leucémies, dans le groupe desquels il garde une figure spéciale.

Mais il ne faut oublier qu'un rapprochement analogue a été fait du côté des *anémies pernicieuses*.

Certains cas, par la diminution considérable des érythrocytes, leurs déformations, la présence de normo et mégalo blastes, rappellent la maladie de Biermer (Obs. de Leube et Hamel). Toutefois, on trouve de grandes différences au point de vue clinique et anatomo-pathologique.

Jamais on ne trouve de splénomégalie intense dans l'anémie pernicieuse, et bien que, dans le cas de Hamel, la rate ne semble pas avoir atteint des dimensions exagérées, l'histologie montre des lésions très spéciales.

Dans l'anémie pernicieuse, le nombre des globules rouges est toujours considérablement diminué ; les hématies nucléées sont relativement en petit nombre ; il y a lymphocytose et non myélocytose. La moelle, quoique d'aspect fœtal, présente une réaction lymphoïde et non pas neutrophile. Il semble que les symptômes de l'anémie pernicieuse puissent venir se surajouter, comme cela se passe dans la leucémie, sans faire nécessairement partie intégrante du tableau morbide.

Ainsi, Rieux fait entrer dans le cadre des anémies le syndrome de Von Jacksch-Luzet de l'enfant et si la réaction hémoglobique est la plus marquée, c'est à cause de la période de la vie où on l'observe ; l'anémie pseudo-leucémique de l'enfant réalise un

retour à l'hématopoïèse foétale. D'après cet auteur, ce syndrome ne serait en définitive que la forme habituelle de l'*anémie grave évoluant ainsi chez les enfants en bas âge*.

En résumé, il y a donc possibilité de voir ce syndrome occuper une place analogue à celle des leucémies dans le groupe des *myélomatoses hémoglobiques* et possibilité de voir également une *anémie grave* revêtir ce syndrome clinique chez l'enfant.

Une constatation va nous permettre de pousser un peu plus loin cette étude ; c'est la présence du *néoplasme à la base de ce syndrome clinique*.

Plusieurs auteurs ont remarqué qu'une tumeur maligne pouvait non seulement compliquer, mais présider le syndrome de P.-E. Weil et Clerc. Nous avons vu Israël et Leyden, qui trouvent chez une malade une splénomégalie considérable, accompagnée de petites tumeurs disséminées sous la peau, et envahissant la moelle et le périoste de presque tous les os.

Dominici et Gouraud ont observé un cas de sarcomatose généralisée, avec splénomégalie et myélocytose.

L'observation de Frese montre une femme atteinte de cancer du pylore, avec anémie intense, myélocytose et métastases osseuses.

Le cas de Von Jaksch qui, frappé de la prédominance des manifestations osseuses, incline à admettre un syndrome nouveau, caractérisé par une périostite simple ou multiple, une tumeur splénique et des lésions sanguines spéciales se rapprochant de celles

qu'on observe dans la leucémie myélogène ; pour lui, les lésions de la moelle osseuse sont primitives et les autres secondaires.

Il est certain, d'abord, que, dans le groupe des *myélomatoses*, on peut voir des néoplasies nous donner soit la maladie de Rohler ou myélome multiple des os, qui reste une modalité aleucémique atypique ; soit, par exemple, l'*érythrocytome* de Ribbert dans la série hémoglobique ; soit le *plasmocytome* (Martin et Colrat) ; soit le *chlorome*, bien étudié à Lyon par le Professeur Paviot, qui correspondrait, dans la classification de Ménétrier et Aubertin, à une forme métatypique avec des cellules leucocytaires indifférenciées et que la couleur verte des tumeurs et leur localisation orbitaire primitive individualisent assez schématiquement. On peut concevoir que, dans certains cas, ces tumeurs osseuses primitives peuvent donner un syndrome rappelant celui qui nous intéresse. Les observations n'en sont pas encore nettement isolées ; mais il nous paraît actuellement démontré que les *tumeurs secondaires*, les *métastases médullaires osseuses*, d'autres néoplasmes viscéraux *peuvent créer ce syndrome*. La série des observations que nous apportons, notre observation personnelle nous permettent d'affirmer, d'une façon évidente, que le néoplasme peut entraîner par ses métastases médullaires multiples un syndrome splénomégalique avec anémie et myélémie. Le siège de ce cancer peut d'ailleurs être très variable ; le cancer de l'estomac serait le plus fréquent, d'après Marcorelles ; Braun cite un cas de cancer prostatique ; Heinrichfeld, un

néoplasme utérin ; Kurpjuweitt, un néoplasme des voies biliaires. C'est le sein qui était le point de départ dans le cas d'Epstein, Houston, Hirschfeld et dans notre observation inédite.

Ainsi donc, il semble bien que ce syndrome qui, au point de vue clinique et hématologique, paraît être une individualité, puisse être rapproché des leucémies. Il occuperait, dans la classification de Ménétrier et Aubertin, une place analogue à la leucémie myéloïde fruste : il serait la *variété subérythémique de la myélomatose hémoglobique*.

Il est possible, et c'est l'idée de Rieux, que l'*anémie grave de l'enfant*, à cause de son apparition à cette période de la vie, simule ce syndrome. En tout cas, il est certain que le *néoplasme, par l'intermédiaire des métastases médullaires osseuses chez l'adulte, crée ce syndrome*.

II. — *Role des différents organes hématopoïétiques dans la genèse du syndrome hématologique.*

Pour expliquer la réaction myéloïde du sang, P.-E. WEIL et CLERC, avec Dominici, admettent que la présence de myélocytes dans le sang indique une hyperplasie généralisée ou partielle du tissu lymphoïde, sans préjuger du point où elle se produit (moelle osseuse, rate, ganglions, etc.). Comme ils considèrent la splénomégalie précoce et constante, ils lui assignent un rôle prédominant, du moins équivalent à celui joué par les lésions de la moelle osseuse. « Le type histologique des lésions spléniques (transforma-

tion myéloïde) donne un nouvel appui à la priorité des lésions spléniques sur les lésions médullaires. »

Il faut toutefois observer qu'une dégénérescence myéloïde même généralisée peut ne déterminer que des lésions sanguines minimales. Dans un cas publié par Rathery, une splénomégalie considérable, avec transformation myéloïde totale et hyperplasie de la moelle, s'accompagna d'une myélocytose légère.

Pour VAQUEZ et AUBERTIN, la rate, revenue à l'état myéloïde, produit à la fois des mononucléaires granuleux et des hématies nucléées ; mais ces deux fonctions sont, jusqu'à un certain point, dissociées. Quand c'est la première qui a lieu, on se trouve en présence de la leucémie myélogène ; quand c'est la seconde, on a le tableau de l'anémie splénique myéloïde. En effet, entre les deux affections, le parallélisme est frappant, mais les différences sont nettes.

Dans la leucémie myélogène, le phénomène essentiel est la présence de myélocytes dans le sang ; accessoirement, on y trouve des globules nucléés, mais toujours en nombre relativement restreint.

Un point intéressant est celui de savoir si la réaction myéloïde reste cantonnée dans les organes hématopoïétiques de l'adulte, si elle s'étend aux organes qui subissent une reviviscence fœtale, ou bien plus, si elle dépasse ces limites pour envahir, comme dans la leucémie myéloïde, en une sorte de néoplasie, des points où elle ne se produit pas d'habitude.

Dans le *Traité d'hématologie* de Jolly, la lésion médullaire resterait toujours la plus importante dans la myélocytémie ; les foyers de tissu myéloïde extra-

médullaire sont beaucoup plus limités ; on peut cependant les voir dans la rate et les ganglions.

Ces foyers aberrants ont été d'abord attribués à des métastases par embolie dans les leucémies. Mais, la plupart de ces foyers nouveaux naissent sur place et sont dus à une transformation directe et anormale du tissu conjonctif, sous l'influence de la cause pathologique.

RIEUX admet que, dans le syndrome Jacksch-Luzet, la réaction myéloïde déborde les organes hématopoïétiques, rate, ganglions, moelle, foie même et envahit le rein. C'est aussi cet argument qu'avait donné Tixier pour le rapprochement avec les leucémies.

Quoiqu'il en soit dans le syndrome qui nous intéresse, cette réaction myéloïde de la rate s'accompagne d'augmentation de volume, et Jolly dit de la « pulpe » seulement. Dans la pulpe, on trouve en abondance des myélocytes analogues à ceux de la circulation générale et des hématies nucléées. La quantité considérable de sang que contient la rate fait qu'il est assez difficile de juger dans quelle mesure ces éléments se sont formés sur place. Mais, ce que nous savons des transformations tissulaires de la rate, à la suite des saignées et au cours de certaines infections, permet de conclure que beaucoup de ces éléments se sont formés dans la rate même, aux dépens de cellules lymphoïdes.

Il semble donc que les lésions du sang du syndrome qui nous occupe doivent être rapportées non seulement à l'hyperplasie de la moelle osseuse, mais aussi à l'accroissement du tissu myéloïde qui, non seule-

ment se reforme dans les points où il a existé normalement au cours du développement, mais s'étend parfois en des points anormaux.

III. — *Le rôle du cancer dans la pathogénie du syndrome.*

Nous avons vu précédemment que le néoplasme permettait de faire rentrer dans le cadre des anémies graves ce syndrome. En effet, comme Marco-relles l'a bien montré, c'est la présence des métastases osseuses qui, au cours de l'anémie cancéreuse, modifie la symptomatologie de cette dernière et lui adjuge dans son tableau clinique une splénomégalie très marquée et dans sa manifestation hématologique une réaction myéloïde accusée portant surtout sur les globules rouges nucléés.

Il est certain que, dans ces anémies, le cancer intervient bien aussi par des modifications dans les propriétés biologiques du sérum, par la présence d'hémolysines. Celles-ci n'entraînent que l'anémie cancéreuse banale ; si le syndrome splénomégalique avec anémie et myélémie est observé, il faut que les métastases osseuses interviennent pour l'expliquer.

Les avis sont très partagés sur le mode d'action de ces métastases. Nous avons vu que, dans ces cas, l'anémie n'était pas toujours considérable, mais que le nombre de globules nucléés était beaucoup plus grand avec des mégalo blastes et des myélocytes, que d'ailleurs le volume de la rate était augmenté du fait de la réaction myéloïde concomitante. Nous rappé-

lons que, dans notre Observation I, l'envahissement néoplasique, par sa prolifération avec un stroma fibreux très abondant, était fait aussi pour augmenter ce volume.

Il faut évidemment faire une part dans l'anémie au processus d'étouffement, de myélophthisie, par les noyaux de métastases néoplasiques, auquel vient s'ajouter l'action des toxines néoplasiques.

Pour FRESE et KURPJUWEIT, l'action toxique est seulement hémolytique et l'érythropoïèse s'effectue, hâtivé il est vrai, avec ce qui reste de moelle osseuse. Dans notre Observation I, l'étendue de l'envahissement néoplasique de la moelle osseuse nous permet d'expliquer l'obligation dans laquelle s'est trouvée l'organisme de se servir de reviviscence fœtale pour créer dans sa rate des foyers d'hématopoïèse actifs de plus en plus réduits par les progrès et l'extension de l'infiltration néoplasique et livrant des globules de moins en moins normaux à cause du mauvais fonctionnement de ces foyers nouvellement formés, irrités et intoxiqués par les cellules cancéreuses voisines. Epstein, Heinrichdorf disent, en effet, que seule l'intoxication est capable de produire la déviation du processus normal.

Quoi qu'il en soit, il est difficile de concevoir, en dehors de l'hémolyse, une anémie cancéreuse due à l'anhématopoïèse par destruction des divers champs hématopoïétiques. Mais il est certain que les métastases osseuses du cancer peuvent entrer en action sur la moelle, soit d'une façon mécanique (myélophthisie), soit toxique (myélotoxicose), soit irritative, d'où une

dyshématopoïèse qui entraîne l'anémie et la myélémie et cause la splénomégalie, soit par réaction myéloïde, soit par hyperfonctionnement ou reviviscence fœtale, et ainsi est créé de toute pièce, par le néoplasme, le syndrome splénomégalique avec anémie et myélémie.

CONCLUSIONS

L'observation anatomo - clinique d'une malade morte d'anémie grave d'un type un peu particulier nous a permis :

1° D'étudier *cliniquement* le syndrome de Von Jacksch-Luzet ou de P.-E. Weil et Clerc, caractérisé par une *splénomégalie* avec *anémie* et *myélémie* ;

2° De discuter la *pathogénie* de ce syndrome :

a) Notre malade avait été opérée deux ans auparavant de *néoplasme* du sein ;

b) Elle présentait des douleurs osseuses qui pouvaient faire penser aux métastases osseuses ;

c) L'examen histologique vint montrer l'*envahissement* d'une grande partie de la *moelle* osseuse par le néoplasme du sein.

Le cancer peut, par l'intermédiaire des métastases osseuses multiples, entraînant la *dysématopoïèse*, réaliser le syndrome clinique de splénomégalie avec anémie et myélémie.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	PAVIOT
JEAN LÉPINE.	

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 16 octobre 1925

Pour le Recteur et par Délévation,
Le Vice Président du Conseil de l'Université,
L. JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMS. — Progressive pernicious anæmia and malignant disease of the stomach. *Med. Record*, 1900.
- ACHARD, BÉNARD, GAGNEUX. — Leuco-diagnostic du cancer. *Soc. de Biol.*, 1909-1910.
- AUBERTIN et VAQUEZ. — Nature de l'anémie splénique myéloïde. *Tribune Médicale*, 14 mai 1904.
- AUBERTIN et BLOCH. — Eosinophiles myéloïdes. *Soc. de Biologie*, 24 février 1906.
- AUBERTIN et MÉNÉTRIER. — Leucémie myéloïde et myéломatoses. *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, 1906.
- AUBERTIN et LABBÉ. — Anémie splénique, avec éosinophilie. *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, 1907.
- AUBERTIN. — Les anémies par anhématopoïèse. *Semaine Médicale*, 15 juillet 1908.
- AUBERTIN et LABBÉ. — Anémie splénique infantile traitée par le benzol. *Soc. Méd. des Hôp.*, juillet 1922.
- AUBERTIN. — Les réactions sanguines dans les anémies graves symptomatiques et cryptogénétiques. *Thèse de Paris*, 1905.
- AUBERTIN. — Du parallélisme entre l'état du sang et l'état de la moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse. *Sem. Méd.*, 15 août 1906.
- AUBERTIN et MÉNÉTRIER. — Sur un cancer de l'estomac à forme anémique. *Arch. Méd. génér.*, 1903.
- BANTI. — Splénomégalie primitive. *Riforma méd.*, 1^{er}, 2, 4 et 5 mars, 1901.

- BAUMGARTEN (VON). — Myélogène Pseudoleukämie mit Ausgang in Allgemeine Osteasclerose in Arbeiten aus dem Gebiete des pathologischen Anatomie und Bakteriologie (t. II, *Tubingue*, 1894-1899).
- BARLOU. — A case of carcinoma with progressive pernicious anemia. *Medical Times*, 1882, p. 579.
- CHAUFFARD et BERNARD (Mlle). — Anémie pernicieuse et leucémie myéloïde aiguë. *Presse Méd.* 3 juillet 1919.
- CHAUFFARD et TROISIÈRE. — Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves. *Soc. Méd. des Hôp.*, 10 juillet 1908.
- CORDIER. — Splénomégalie et lymphadénie avec hyperglobulie. *Lyon Médical*, 1912.
- COSTE. — Cancer vertébral. *Thèse de Paris*, 1925.
- DOMINICI et GOURAUD. — Manuel d'histologie pathologique de Cornil et Ranvier (t. II, *Paris*, 1902).
- EPSTEIN. — Bluntbefunde bei metastatischer Carcinose des knochenmarkes. *Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1896, XXX.
- FREUND. — Ein fall von Anemia splenica mit vielen einkernigen neutrophilen Leucocyten. *Berlin Klin. Wochens.*, 1^{er} avril 1901.
- FRESE. — Ueber schwere Anämie bei metastatischer knochen-carcinose und über eine « myéloïde » Undwendlung der Milz. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1900, LXVIII, 3-4.
- GIRARD-MAUGIN. — De la toxicité des extraits cancéreux. *Soc. de Biol.*, 2 juillet 1909.
- HAMEL. — Ueber einen bemerkenswerten Fall von perniziöser Anämie. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 17 et 24 avril 1902.
- ISRAEL et LEYDEN (VON). — *Sem. Méd.*, 1890, p. 70. In *Berlin klin. Woch.*, 1890.
- JACKSON. — Case of spleine anemia (*Boston Medical Journal*, 26 avril 1900).
- JAWEIN. — Ein eigentrünlicher Fall von Anemia splenica pseudoleucæmica (*Berlin. Klin. Wochenschr.*, 16 août 1897).
- JOLLY. — *Traité d'Hématologie*, 1923.

- KING. — An interesting case of splenic anemia. *Med. News*, 23 mars 1901.
- KULLMANN. — Hémolyse par extraits cancéreux. *Berlin. Klin. Woch.*, 22 février 1904.
- KURPJUWEIT. — *D. Arch. f. Klin. Med.*, 1903.
- VON LEUBES. — Rapid verlanfende schwere Anæmia mit gleichzeitige leukæmischer Verander ung des Polutbildes. *Phys. Med. Gesellsch. zu Würzburg*, 12 juillet 1900. — *Munch. Med. Wochensch.*, 7 août 1900. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1901, LXJX.
- LUZET. — *Thèse de Paris*, 1891.
- LUZATTO. — Un cas de carcinome gastrique, avec anémie pernicieuse par métastase dans la moelle osseuse. *Acc. Méd. di Parma*, 28 février 1908, in *Morgagni*.
- MÉNÉTRIER et AUBERTIN. — La leucémie myéloïde. *Encyclopédie Léauté*, n° 371. Masson, et *Gauthier-Villars*, 1906, p. 153.
- MICHAELIS. — Ein fall von riesenzelliger Dégénération der Blutbildenden Organe mit eigenartigem Blutbefunde. *Verhandlingen des 19 Congresses für unere Medicin Berlin*, 1901, et *Berlin. Klin. Woch.*, 6 mai 1901, p. 496.
- MARCORELLES. — Anémie et cancer de l'estomac. *Thèse de Paris*, 1910.
- OSLER. — On splenic Anemia (Obs. XIII). *Amer. Journal of the Med. Scient.*, janvier 1900.
- PARMENTIER et CHABROL. — Anémie grave et métastases cancéreuses de la moelle osseuse. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1909, p. 341.
- PAVIOT et GALLOIS. — Véritable nature du chloroma. *Soc. de Biol.*, 1896.
- RAVENNA. — Chlorome non coloré. Contribution à l'étude des relations, existant entre la leucémie et les tumeurs. *Giornale di Clinica Medica Bologna*, T. II, 17 et 18 nov. 1921.
- RATHERY. — Splénomégalie du type myéloïde sans myélocythémie. *Soc. biol.*, 1902, et *Sem. Méd.*, 1902.
- ROTKY. — Carcinose osseuse simulant l'anémie pernicieuse. *Prag. Med. Woch.*, 1908.

- SCHLEIP. — *Atlas der Blutkrankheiten.*
- TIXIER. — Anémie subleucémique et leucémie. *Arch. des maladies du cœur*, 1911.
- TAYLOR et SAILOR. — The conditions of the blood in the cachexia of carcinoma. *Intern. Med. Mag.*, 1897.
- TÜRK. — Pseudoleukæmie und Lymphosarcomatose. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 5 oct. 1899.
- VON JACKSCH. — Multiple periostaffection und an myelogene leukämie mahnender Blutbefund. *Prag. Med. Woch.*, 3 et janvier 1901, et *Zeitschr. f. Heilkunde*. 1901, XXII, 8-9.
- WEIL et CLERC. — Lymphadémie lymphatique aleucémique. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1902.
- Splénomégalie chronique avec anémie et réaction myéloïde du sang. *Sem. Méd.*, 1902.
 - Splénomégalie chronique avec anémie et lymphocytémie. *Bulletin de la Société de Pédiatrie*, 1902.
 - Splénomégalie chronique avec anémie et myélémie (forme infantile). *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, 1903.
 - Notes sur la splénomégalie avec anémie et myélémie. *Soc. de Biologie*, 1904.
 - Diagnostic des splénomégalies chroniques. *Gazette des hôpitaux*, 1905.
-

